

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing:

14 May 1999 (14.05.99)

International application No.:

PCT/JP98/04973

Applicant's or agent's file reference:

98204M

International filing date:

04 November 1998 (04.11.98)

Priority date:

05 November 1997 (05.11.97)

Applicant:

ROCHER, Jean-Philippe et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

04 November 1998 (04.11.98)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election



was



was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

J. Zahra

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

PCT
NOTIFICATION OF TRANSMITTAL
OF COPIES OF TRANSLATION
OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 72.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
 KRF Building
 5th floor
 5-5, Kyobashi 1-chome
 Chuo-ku
 Tokyo 104-0031
 JAPON

Date of mailing (day/month/year) 28 April 2000 (28.04.00)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 98204M	
International application No. PCT/JP98/04973	International filing date (day/month/year) 04 November 1998 (04.11.98)
Applicant MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION et al	

1. Transmittal of the translation to the applicant.

The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.

2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.

The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:

EP,CA,CN,US

The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:

KR

3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).

The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.

It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer Elliott Peretti Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	--

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 98204M	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP98/04973	International filing date (day/month/year) 04 November 1998 (04.11.1998)	Priority date (day/month/year) 05 November 1997 (05.11.1997)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 277/68, 417/06, A61K 31/425, 31/445		
Applicant MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>

Date of submission of the demand 04 November 1998 (04.11.1998)	Date of completion of this report 02 August 1999 (02.08.1999)
Name and mailing address of the IPEA/JP Japanese Patent Office, 4-3 Kasumigaseki 3-chome Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan Facsimile No.	Authorized officer Telephone No. (81-3) 3581 1101

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-19	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-19	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-19	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations**Documents**

1. Eur. J. Pharmacol., Vol. 335, No. 2/3, pages 267-273 (1997)
2. JP, 05-507918, A (Rhone Poulenc Rorer S.A.), 11 November 1993 (11.11.93)
3. JP, 54-151966, A (Monsant Co.), 29 November 1979 (29.11.79)
4. JP, 55-015455, A (Morishita Pharmaceutical Co., Ltd.), 2 February 1980 (02.02.80)

Discussion**Regarding Claims 1~19**

The aforesaid documents 1~4 cited in the ISR neither disclose nor suggest the compounds disclosed in claims 1~16 of this application, or their salts, or their hydrates, or their solvates, or use of these in medicines.

Therefore the inventions of claims 1~19 of this application appear to have novelty and an inventive step.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP98/04973

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
pages _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP98/04973

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-19	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-19	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-19	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Documents

1. Eur. J. Pharmacol., Vol. 335, No. 2/3, pages 267-273 (1997)
2. JP, 05-507918, A (Rhone Poulenc Rorer S.A.), 11 November 1993 (11.11.93)
3. JP, 54-151966, A (Monsant Co.), 29 November 1979 (29.11.79)
4. JP, 55-015455, A (Morishita Pharmaceutical Co., Ltd.), 2 February 1980 (02.02.80)

Discussion

Regarding Claims 1~19

The aforesaid documents 1~4 cited in the ISR neither disclose nor suggest the compounds disclosed in claims 1~16 of this application, or their salts, or their hydrates, or their solvates, or use of these in medicines.

Therefore the inventions of claims 1~19 of this application appear to have novelty and an inventive step.

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 98204M

Box No. I TITLE OF INVENTION NOVEL ALKYLAMINO DERIVATIVES	
Box No. II APPLICANT <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 65%;"> <p><small>Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</small></p> <p>MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION</p> <p>5-2, Marunouchi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 100-0005 JAPAN</p> </div> <div style="width: 30%;"> <p><input type="checkbox"/> This person is also inventor.</p> <p>Telephone No. 03-3283-6977</p> <p>Facsimile No. 03-3283-6984</p> <p>Teleprinter No. BISICH J24901</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> <p><small>State (that is, country) of nationality:</small> JAPAN</p> <p><small>State (that is, country) of residence:</small> JAPAN</p> </div> <p><small>This person is applicant for the purposes of:</small> <input type="checkbox"/> all designated States <input checked="" type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p>	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S) <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 65%;"> <p><small>Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</small></p> <p>ROCHER Jean-Philippe</p> <p>4-5-7-219, Kasuga, Tsukuba-shi, Ibaraki 305-0821 JAPAN</p> </div> <div style="width: 30%;"> <p><small>This person is:</small></p> <p><input type="checkbox"/> applicant only</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> applicant and inventor</p> <p><input type="checkbox"/> inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> <p><small>State (that is, country) of nationality:</small> JAPAN</p> <p><small>State (that is, country) of residence:</small> JAPAN</p> </div> <p><small>This person is applicant for the purposes of:</small> <input type="checkbox"/> all designated States <input type="checkbox"/> all designated States except the United States of America <input checked="" type="checkbox"/> the United States of America only <input type="checkbox"/> the States indicated in the Supplemental Box</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.</p>	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE <p><small>The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:</small> <input checked="" type="checkbox"/> agent <input type="checkbox"/> common representative</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 65%;"> <p><small>Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</small></p> <p>9621 Patent Attorney IMAMURA Masazumi 9263 Patent Attorney SHIOZAWA Hisao 9584 Patent Attorney KAMATA Junji</p> <p>5th Floor, KRF Bldg., 5-5, Kyobashi 1-chome, Chuo-ku, Tokyo 104-0031 JAPAN</p> </div> <div style="width: 30%;"> <p>Telephone No. 03-3271-1331</p> <p>Facsimile No. 03-3271-1410</p> <p>Teleprinter No.</p> </div> </div> <p><input type="checkbox"/> Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.</p>	

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

YAMABE Haruko

c/o MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION,
YOKOHAMA RESEARCH CENTER, 1000, Kamoshida-cho,
Aoba-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 227-8502 JAPAN

This person is:

☐ applicant only☒ applicant and inventor☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality: JAPAN

State (that is, country) of residence: JAPAN

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

CHAKI Haruyuki

c/o MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION,
KASHIMA PLANT, 14, Sunayama, Hasaki-machi,
Kashima-gun, Ibaraki 314-0255 JAPAN

This person is:

☐ applicant only☒ applicant and inventor☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality: JAPAN

State (that is, country) of residence: JAPAN

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

SAITO Ken-ichi

c/o MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION,
YOKOHAMA RESEARCH CENTER, 1000, Kamoshida-cho,
Aoba-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 227-8502 JAPAN

This person is:

☐ applicant only☒ applicant and inventor☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality: JAPAN

State (that is, country) of residence: JAPAN

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

ABE Michikazu

c/o MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION,
YOKOHAMA RESEARCH CENTER, 1000, Kamoshida-cho,
Aoba-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 227-8502 JAPAN

This person is:

☐ applicant only☒ applicant and inventor☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality: JAPAN

State (that is, country) of residence: JAPAN

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

OKUYAMA Masahiro

c/o MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION,
YOKOHAMA RESEARCH CENTER, 1000, Kamoshida-cho,
Aoba-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 227-8502 JAPAN

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality: JAPAN

State (that is, country) of residence: JAPAN

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

- ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Box No.V DESIGNATION OF STATES

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a) (mark the applicable check-boxes; at least one must be marked):

Regional Patent

- ☐ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, SD Sudan, SZ Swaziland, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☐ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH and LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☐ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> AL Albania | <input type="checkbox"/> LS Lesotho |
| <input type="checkbox"/> AM Armenia | <input type="checkbox"/> LT Lithuania |
| <input type="checkbox"/> AT Austria | <input type="checkbox"/> LU Luxembourg |
| <input type="checkbox"/> AU Australia | <input type="checkbox"/> LV Latvia |
| <input type="checkbox"/> AZ Azerbaijan | <input type="checkbox"/> MD Republic of Moldova |
| <input type="checkbox"/> BA Bosnia and Herzegovina | <input type="checkbox"/> MG Madagascar |
| <input type="checkbox"/> BB Barbados | <input type="checkbox"/> MK The former Yugoslav Republic of Macedonia |
| <input type="checkbox"/> BG Bulgaria | <input type="checkbox"/> MN Mongolia |
| <input type="checkbox"/> BR Brazil | <input type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input type="checkbox"/> BY Belarus | <input type="checkbox"/> MX Mexico |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Canada | <input type="checkbox"/> NO Norway |
| <input type="checkbox"/> CH and LI Switzerland and Liechtenstein | <input type="checkbox"/> NZ New Zealand |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN China | <input type="checkbox"/> PL Poland |
| <input type="checkbox"/> CU Cuba | <input type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input type="checkbox"/> CZ Czech Republic | <input type="checkbox"/> RO Romania |
| <input type="checkbox"/> DE Germany | <input type="checkbox"/> RU Russian Federation |
| <input type="checkbox"/> DK Denmark | <input type="checkbox"/> SD Sudan |
| <input type="checkbox"/> EE Estonia | <input type="checkbox"/> SE Sweden |
| <input type="checkbox"/> ES Spain | <input type="checkbox"/> SG Singapore |
| <input type="checkbox"/> FI Finland | <input type="checkbox"/> SI Slovenia |
| <input type="checkbox"/> GB United Kingdom | <input type="checkbox"/> SK Slovakia |
| <input type="checkbox"/> GE Georgia | <input type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input type="checkbox"/> GH Ghana | <input type="checkbox"/> TJ Tajikistan |
| <input type="checkbox"/> GM Gambia | <input type="checkbox"/> TM Turkmenistan |
| <input type="checkbox"/> GW Guinea-Bissau | <input type="checkbox"/> TR Turkey |
| <input type="checkbox"/> HR Croatia | <input type="checkbox"/> TT Trinidad and Tobago |
| <input type="checkbox"/> HU Hungary | <input type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input type="checkbox"/> ID Indonesia | <input type="checkbox"/> UG Uganda |
| <input type="checkbox"/> IL Israel | <input checked="" type="checkbox"/> US United States of America |
| <input type="checkbox"/> IS Iceland | <input type="checkbox"/> UZ Uzbekistan |
| <input type="checkbox"/> JP Japan | <input type="checkbox"/> VN Viet Nam |
| <input type="checkbox"/> KE Kenya | <input type="checkbox"/> YU Yugoslavia |
| <input type="checkbox"/> KG Kyrgyzstan | <input type="checkbox"/> ZW Zimbabwe |
| <input type="checkbox"/> KP Democratic People's Republic of Korea | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR Republic of Korea | |
| <input type="checkbox"/> KZ Kazakhstan | |
| <input type="checkbox"/> LC Saint Lucia | |
| <input type="checkbox"/> LK Sri Lanka | |
| <input type="checkbox"/> LR Liberia | |

Check-boxes reserved for designating States (for the purposes of a national patent) which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- ☐
- ☐

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying that designation and the payment of the designation and confirmation fees. Confirmation must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM		<input type="checkbox"/> Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.		
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country	regional application: regional Office	international application: receiving Office
item (1) 05/11/97	Patent Application 9-302607	JAPAN		
item (2)				
item (3)				

☒ The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office) identified above as item(s): (1)

* Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)). See Supplemental Box.

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):	Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):
ISA / JP	Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)

Box No. VIII CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains the following number of sheets: request : 5 description (excluding sequence listing part) : 85 claims : 5 abstract : 1 drawings : 0 sequence listing part of description : 0 Total number of sheets : 96	This international application is accompanied by the item(s) marked below: 1. <input checked="" type="checkbox"/> fee calculation sheet 2. <input type="checkbox"/> separate signed power of attorney 3. <input type="checkbox"/> copy of general power of attorney; reference number, if any: 4. <input type="checkbox"/> statement explaining lack of signature 5. <input type="checkbox"/> priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): 6. <input type="checkbox"/> translation of international application into (language): 7. <input type="checkbox"/> separate indications concerning deposited microorganism or other biological material 8. <input type="checkbox"/> nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form 9. <input checked="" type="checkbox"/> other (specify): Request for transmittal of priority document
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: Japanese

Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

IMAMURA Masazumi

SHIOZAWA Hisao

KAMATA Junji

For receiving Office use only		2. Drawings: <input type="checkbox"/> received: <input type="checkbox"/> not received:
1. Date of actual receipt of the purported international application:		
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA / JP	6. <input type="checkbox"/> Transmittal of search copy delayed until search fee is paid.	

For International Bureau use only
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

PCT

FEE CALCULATION SHEET Annex to the Request

For receiving Office use only

International application No.

Date stamp of the receiving Office

Applicant's or agent's
file reference

98204M

Applicant

MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. TRANSMITTAL FEE

95,000 (T+S) T

2. SEARCH FEE

International search to be carried out by

(If two or more International Searching Authorities are competent in relation to the international application, indicate the name of the Authority which is chosen to carry out the international search.)

3. INTERNATIONAL FEE

Basic Fee

The international application contains 96 sheets.

first 30 sheets 62,800 b1

66 x 1,450 = 95,700 b2
remaining sheets additional amount

Add amounts entered at b1 and b2 and enter total at B 158,500 B

Designation Fees

The international application contains 5 designations.

5 x 14,500 = 72,500 D
number of designation fees amount of designation fee payable (maximum 11)

Add amounts entered at B and D and enter total at I 231,000 I

(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the international fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the total to be entered at I is 25% of the sum of the amounts entered at B and D.)

4. FEE FOR PRIORITY DOCUMENT (if applicable) P

5. TOTAL FEES PAYABLE

Add amounts entered at T, S, I and P, and enter total in the TOTAL box

326,000

TOTAL

☐ The designation fees are not paid at this time.

MODE OF PAYMENT

☐ authorization to charge
deposit account (see below)

☐ cheque

☐ postal money order

☐ bank draft

☐ cash

☐ revenue stamps

☐ coupons

☐ other (specify):

DEPOSIT ACCOUNT AUTHORIZATION (this mode of payment may not be available at all receiving Offices)

The RO/ ☐ is hereby authorized to charge the total fees indicated above to my deposit account.

☐ is hereby authorized to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above to my deposit account.

☐ is hereby authorized to charge the fee for preparation and transmittal of the priority document to the International Bureau of WIPO to my deposit account.

Deposit Account No.

Date (day/month/year)

Signature

PCT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
KRF Building
5th floor
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku
Tokyo 104-0031
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 13 January 1999 (13.01.99)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 98204M	
International application No. PCT/JP98/04973	
International publication date (day/month/year) Not yet published	
Applicant MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION et al	

- The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
- An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.**
- The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.**

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
05 Nove 1997 (05.11.97)	9/302607	JP	29 Dec 1998 (29.12.98)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer K. Takeda Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY

(PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
KRF Building
5th floor
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku
Tokyo 104-0031
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 23 November 1998 (23.11.98)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 98204M	International application No. PCT/JP98/04973

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION (for all designated States except US)
ROCHER, Jean-Philippe et al (for US)

International filing date : 04 November 1998 (04.11.98)
Priority date(s) claimed : 05 November 1997 (05.11.97)
Date of receipt of the record copy
by the International Bureau : 20 November 1998 (20.11.98)
List of designated Offices :

EP : AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE
National : CA,CN,KR,US

ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:

- ☒ time limits for entry into the national phase
☒ confirmation of precautionary designations
☒ requirements regarding priority documents

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer: M. Sakai Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	--

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
KRF Building
5th floor
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku
Tokyo 104-0031
JAPON

1999. 5. 24

SHOZUMI, TADA

Date of mailing (day/month/year) 14 May 1999 (14.05.99)		
Applicant's or agent's file reference 98204M		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/JP98/04973	International filing date (day/month/year) 04 November 1998 (04.11.98)	
		Priority date (day/month/year) 05 November 1997 (05.11.97)
Applicant MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:
CN,EP,KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:
CA

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on
14 May 1999 (14.05.99) under No. WO 99/23083

REMINDER REGARDING CHAPTER II (Article 31(2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a demand for international preliminary examination must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the national phase, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer J. Zahra Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
KRF Building
5th floor
5-5, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku
Tokyo 104-0031
JAPON

1999. 5. 24

Date of mailing (day/month/year) 14 May 1999 (14.05.99)		
Applicant's or agent's file reference 98204M		IMPORTANT INFORMATION
International application No. PCT/JP98/04973	International filing date (day/month/year) 04 November 1998 (04.11.98)	Priority date (day/month/year) 05 November 1997 (05.11.97)
Applicant MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION et al		

- The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:
EP : AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE
National : CA,CN,KR,US
 - The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:
None
 - The applicant is reminded that he must enter the "national phase" **before the expiration of 30 months from the priority date** before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).
- Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.
- The entry into the European regional phase is postponed **until 31 months from the priority date** for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

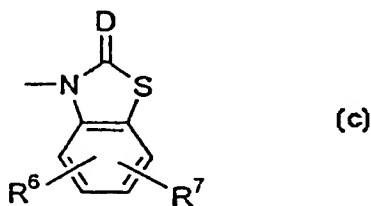
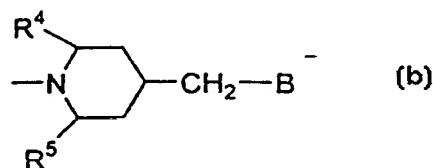
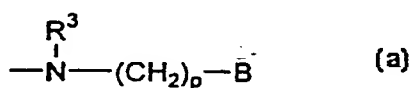
The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer: J. Zahra Telephone No. (41-22) 338.83.38
--	--



<p>(51) 国際特許分類6 C07D 277/68, 417/06, A61K 31/425, 31/445</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/23083</p> <p>(43) 国際公開日 1999年5月14日(14.05.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP98/04973</p> <p>(22) 国際出願日 1998年11月4日(04.11.98)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平9/302607 1997年11月5日(05.11.97) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 三菱化学株式会社 (MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION)[JP/JP] 〒100-0005 東京都千代田区丸の内2丁目5番2号 Tokyo, (JP)</p> <p>(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) ロシェ ジャン-フィリップ (ROCHER, Jean-Philippe)[FR/JP] 〒305-0821 茨城県つくば市春日4-5-7-219 Ibaraki, (JP)</p> <p>山邊晴子(YAMABE, Haruko)[JP/JP] 斎藤健一(SAITO, Ken-ichi)[JP/JP] 阿部倫一(ABE, Michikazu)[JP/JP] 奥山昌弘(OKUYAMA, Masahiro)[JP/JP] 〒227-8502 神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地 三菱化学株式会社 横浜総合研究所内 Kanagawa, (JP)</p>		<p>茶木晴幸(CHAKI, Haruyuki)[JP/JP] 〒314-0255 茨城県鹿島郡波崎町砂山14番地 三菱化学株式会社 鹿島事業所内 Ibaraki, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.) 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目5番5号 KRFビル5階 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 CA, CN, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>

(54)Title: NOVEL ALKYLAMINO DERIVATIVES

(54)発明の名称 新規アルキルアミノ誘導体

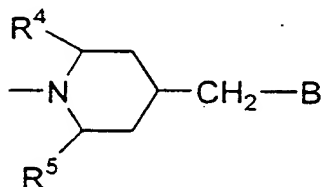
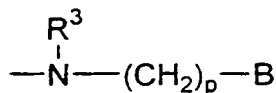


(57) Abstract

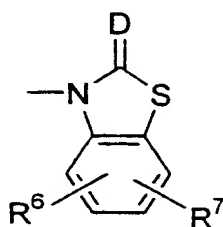
Compounds represented by the following formula, such as (R,S)-1-(1-adamantyl)-2-[4-(6-chloro-2-iminobenzothiazolin-3-ylmethyl)piperidin-1-yl]ethanol, or salts thereof: X-Q-C(R¹)(R²)-Z wherein R¹ and R² each represents hydrogen, alkyl, etc. and Z represents either of groups (a) and (b), [wherein R³ represents alkyl, etc.; p is an integer of 3 to 8; R⁴ and R⁵ each represents hydrogen, alkyl, etc.; and B represents formula (c) (wherein R⁶ and R⁷ each represents hydrogen, halogeno, etc. and D represents sulfur, oxygen, etc.)].

(57)要約

下記式： $X-Q-C(R^1)(R^2)-Z$ [R^1 及び R^2 は水素原子、アルキル基など； Z は下記のいずれかの基：



[式中、 R^3 はアルキル基など； p は3～8の整数； R^4 及び R^5 は水素原子又はアルキル基など； B は下記の式：



(R^6 及び R^7 は水素原子、ハロゲン原子など； D は硫黄原子、酸素原子など) で表される基] を示す] で表わされる (R, S)-1-(1-アダマンチル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノールなどの化合物若しくはその塩。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦
AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ
CG コンゴ
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CU キューバ
CY キプロス
CZ チェッコ
DE ドイツ
DK デンマーク
EE エストニア

ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB 英国
GD グレナダ
GE グルジア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
GW ギニア・ビサウ
GR ギリシャ
HR クロアチア
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IN インド
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 北朝鮮
KR 韓国
KZ カザフスタン
LC セントルシア

LI リヒテンシュタイン
LK スリ・ランカ
LR リベリア
LS レソト
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MC モナコ
MD モルドヴァ
MG マダガスカル
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノールウェー
NZ ニュー・ジージーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア
SD スーダン
SE スウェーデン

SG シンガポール
SI スロヴェニア
SK スロヴァキア
SL シエラ・レオネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャード
TG トーゴ
TJ タジキスタン
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダード・トバゴ
UA ウクライナ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴィエトナム
YU ユーゴスラビア
ZA 南アフリカ共和国
ZW ジンバブエ

明 細 書

新規アルキルアミノ誘導体

技術分野

本発明は、シグマレセプター／結合部位に対してリガンドとして作用する新規化合物、及び該化合物を有効成分として含む医薬に関する。

背景技術

近年確認された脳のシグマレセプター／結合部位は、現在利用可能なドーパミンD₂受容体拮抗作用を有する抗精神病薬の副作用を解消した抗精神病薬を開発するための重要なターゲットである (J.M. Walker, W.D. Bowen, F.O. Walker, R.R. Matsumoto, B. de Costa and K.C. Rice, *Pharmacological Reviews*, 42, pp. 355-402, 1990; G. Debonnel, *J. Psychiatr. Neurosci.*, 18, 4, pp. 157-172, 1993; G. Debonnel and C. de Montigny, *Life Sciences*, 58, 9, pp. 721-734, 1996)。また、シグマリガンド (本明細書において「シグマレセプターリガンド」という場合がある) とそのレセプターがシナプトソーム内のカルシウムレベルを制御することでシグナル伝達系を調節することを示唆するデータが報告されている (P.J. Brent, H. Saunders and P.R. Dunkley, *Neurosci. Lett.*, 211, pp. 138-142, 1996)。

ここで用いられている“レセプター”という用語は膜結合型レセプター及び他の結合部位を意味するが、少なくとも二種のシグマレセプター・サブタイプ、即ちシグマ1及びシグマ2の存在が確認されており、シグマ結合部位の分類法が提案されている (R. Quirion, W.D. Bowen, Y. Itzhak, J.L. Junien, J.M. Musacchio, R.B. Rothman, T.P. Su, W. Tam and D.P. Taylor, *TiPS*, 13, pp. 85-86, 1992)。シグマ1結合部位の特徴は、ハロペリドール、ジ- α -トリルグアニジン (DTG) 及び (+) ペンタゾシンのような (+) ベンゾモルファンに対して親和性が高いことにあり、一方、シグマ2結合部位の特徴は、ハロペリドール及び DTG に対

する親和性は高いが、(+)ベンゾモルファンに対する親和性が低いことにある。

シグマ1リガンドは胃腸管に対する作用を有しており、さらに、シグマ1部位はシグマリガンドによるムスカリン様アセチルコリンレセプター・ホスホイノシチド応答に対する抑制を媒介しているらしい。シグマ1結合部位は、脳内に存在するだけではなく脾臓細胞上にも存在しており (Y. Lin, B.B. Whitlock, J.A. Pultz and S.A. Wolfe Jr, J. Neuroimmunol., 58, pp.143-154, 1995)、そのようなシグマリガンドが免疫系を抑制してしまうことがある (H.H. Garza, S. Mayo, W.D. Bowen, B.R. DeCosta and D.J.J. Carr, J. of Immunology, 151, 9, pp. 4672-4680, 1993)。

シグマ2結合部位は、肝臓内 (A.E. Bruce, S.B. Hellewell and W.D. Bowen, Neurosci. Abstr., 16, 370, 1990; A.S. Basile, I.A. Paul and B. DeCosta, Eur. J. Pharmacol. Mol. Pharm. Sect., 227, pp.95-98, 1992; C. Torrence-Campbell and W.D. Bowen, Eur. J. Pharmacol., 304, pp. 201-210, 1996)、腎臓内 (W.D. Bowen, G. Feinstein and J.S. Orringer, Soc. Neurosci. Abstr., 18, 456, abstract 195.8, 1992)、及び心臓内 (M. Dumontand S. Lemaire, Eur. J. Pharmacol., 209, pp. 245-248, 1991)に多く存在している。

脳内のシグマ2結合部位は、視床下部、小脳、及び髄橋、延髄 (pons medulla) に存在している。ラット脳内の海馬、前頭葉、及び後頭葉では、シグマ1結合部位よりも大量に存在する (D.J. Mc Cann, A.D. Weissmann and T.P. Su, Soc. Neurosci. abstr. 18, 22, abstract 16.5, 1992)。モルモットの海馬シナプトソームには、 $[^3\text{H}]$ BIMU により選択的に標識されるシグマ2結合部位も存在している (D.W. Bonhaus, D.N. Loury, L.B. Jakeman, Z. To, A. DeSouza, R.M. Eglen and E.H.F. Wong, J. Pharmacol. Exp. Ther., 267, 2, pp.961-970, 1993)。シグマ2結合部位と皮質及び辺縁系との関係は、精神病の治療に用いられる化合物の有用性に支持を与えている (D.C. Mash and C.P. Zabetian, Synapse, 12, pp.195-205, 1992)。

シグマ2結合部位は、運動作用、特にジストニアに関与すると考えられてきた

(R. R. Matsumoto, M. K. Hemstreet, N. L. Lai, A. Thurkauf, B. R. DeCosta, K. C. Rice, S. B. Hellewell, W. D. Bowen and J. M. Walker, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 36, pp. 151-155, 1990)。しかしながら、錐体外路の機能障害の霊長類モデルにおいてはそのような作用を示す証拠はない (L. T. Meltzer, C. L. Christoffersen, K. A. Serpa, T. A. Pugsley, A. Razmpour and T. G. Heffner, *Neuropharmacology*, 31, 9, pp. 961-967, 1992)。

臨床上有効なドーパミン作動性抗精神薬であるハロペリドールはこれら二つのシグマサブタイプに対して高い親和性を示すが、中枢神経系に作用するハロペリドールの還元型代謝物は、ハロペリドールと比べるとドーパミンD₂よりもシグマ2レセプターに対して優れた親和性及び選択性を有している (J. C. Jaen, B. W. Caprathe, T. A. Pugsley, L. D. Wise and H. Akunne, *J. Med. Chem.*, 36, pp. 3929-3936, 1993)。事実、選択的な薬剤が利用できないためにシグマ2結合部位の薬理学的意義、分布、及びその機能に対する解明はなされていない。一方、近年の研究によってシグマ2部位が回腸の機能を調節する役割を果していることが示された (G. G. Kinney, E. W. Haris, R. Ray and T. J. Hudzik, *Europ. J. Pharmacol.*, 294, pp. 547-553, 1995)。これらのデータは選択性シグマ2リガンドが過敏性腸症候群の治療に有用であることを示唆している。

ヘテロアリールアルキルアミノ誘導体に関しては多くの文献があるが、ヘテロアリール部位がベンゾチアゾリン及びその類似化合物である化合物に関するデータはほとんどない。抗グルタミン酸作用を有する化合物としていくつかのポリフルオロアルコキシ-2-イミノベンゾチアゾリン類が報告されている。(P. Jimonet P., F. Audiau, M. Barreau, F. Beaudoin, J.-C. Blanchard, G. Dutruc-Rosset, C. Gueremy, P. Laduron, J. Le Blevec, S. Mignani, C. Nemecek, J. Rataud and J.-M. Stutzmann, presented at XIIth International Symposium on Medicinal Chemistry, Basel, Switzerland, 1992; P. Jimonet P., M. Barreau, J.-C. Blanchard, A. Boireau, A. Doble, P. Laduron, J. Lavayre, C. Malgouris, O. Piot, J. Pratt, J. Rataud, M. Reibaud, S. Mignani and J.-M. Stutzmann,

Bioorg. and Med. Chem., 2, 8, pp. 793-798, 1994)。

また、特願昭 58-180481 号公報、国際公開 WO 87/02359, WO 87/02035 及び WO 87/02666, 並びに米国特許第 4,215,119 号明細書にはベンズイミダゾールメチルピペリジン誘導体が記載されている。欧州特許公開第 546,388 号にはクロマンのヘテロアリアルメチルピペリジン誘導体が開示されているがベンゾチアゾリン誘導体の例示はない。国際公開 WO 93/22309 には 4-インドメチルー 1-[2'-フェニルー 2'-オキシエチル]ピペリジン類がセロトニン 5-HT₂ アンタゴニストとして開示されている。米国特許第 5,500,433 号明細書にはピペリジノエタノンがドパミンおよびセロトニンアンタゴニストとして記載されている。しかしながら、上記化合物はシグマ結合部位に対して親和性を持つことは知られていない。

発明の開示

本発明の課題は、シグマ結合部位に対して優れた親和性を有する新規な化合物を提供することにある。また、本発明の別の課題は、上記の特徴を有する化合物を有効成分として含み、シグマリガンドの神経調節作用により惹起ないし促進される疾患の治療及び／又は予防に有用な医薬を提供することにある。

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、下記の式で表される化合物群がシグマ結合部位に対して高い親和性を有しており、シグマ 1 および／またはシグマ 2 に対する阻害定数 K_i が小さいこと、並びに、これらの化合物が従来公知の化合物と比べて全く異なる選択的な結合プロファイルを有しており、シグマリガンドの神経調節作用により惹起ないし促進される疾患の治療及び／又は予防に有用であることを見出した。本発明はこれらの知見を基にして完成されたものである。

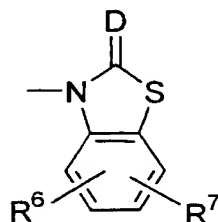
すなわち本発明は、下記式(I) : $X-Q-C(R^1)(R^2)-Z$

〔式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、又はアルケニル基を示し；

Zは下記のいずれかの基：



[式中、 R^3 はアルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、又はアルケニル基を示し； p は3～8の整数を示し； R^4 及び R^5 はそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基を示すか、又は R^4 及び R^5 は介在する他の原子と共に5～7員の複素環を示し；Bは下記の式：



(式中、 R^6 及び R^7 はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、ハロゲン化アルキル基、水酸基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、置換若しくは無置換のアミノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換のスルファモイル基、置換若しくは無置換のカルバモイル基、アシル基、シアノ基、及びアルキニル基からなる群より選ばれる置換基を示し；Dは硫黄原子、酸素原子、又は NR^8 で表される基（式中、 R^8 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アルケニル基、ハロゲン化アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換のスルファモイル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、置換若しくは無置換のカルバモ

イル基、アシル基、シアノ基、及びアルキニル基からなる群より選ばれる置換基を示す)を示す)で表される基を示す]を示し;

Xがアルキル基で置換されていてもよい単環若しくは多環のシクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アリール基、又はヘテロアリール基を示す場合には、Qは $-CO-$ 、 $-C(=NOH)-$ 、又は $-C(Y)(A)-$ で表される基(式中、Yは水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、単環若しくは多環のシクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アリール基、アリール置換アルキル基、ヘテロアリール基、又はヘテロアリール置換アルキル基を示し、Aは $-OR^9$ で表される基(R^9 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アルケニル基、アリール基、アリール置換アルキル基、ヒドロキシアルキル基、又はアシル基を示す)を示す)を示し、Xが1又は2個のヘテロ原子を含む8ないし10員の2環性ヘテロアリール基を示す場合には、Qは単結合を示す]

で表わされる化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を提供するものである。

別の観点からは、上記化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬が提供され、その好ましい態様として、シグマリガンドの神経調節作用により惹起ないし促進される疾患(例えば、中枢神経系疾患、胃腸疾患、又は心臓欠陥系疾患など)の治療及び/又は予防に用いる上記医薬が提供される。また、上記化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質からなるシグマリガンドが本発明により提供される。

さらに別の観点からは、上記の医薬、好ましくは医薬組成物の形態の上記医薬の製造のための上記化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質の使用と、シグマリガンドの神経調節作用により惹起ないし促進される疾患の治療及び/又は予防方法であって、上記化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質の有効量をヒト

を含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

発明を実施するための最良の形態

上記式(I)において、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、又はアルケニル基を示す。これらのうち、 R^1 及び R^2 は共に水素原子であることが好ましい。

本明細書において用いられる「アルキル基」という用語、又はアルキル基を構成要素として含む基について用いられる「アルキル」という用語には、例えば炭素原子数1ないし6個、好ましくは炭素原子数1ないし4個の直鎖又は分枝鎖のアルキル基が包含される。より具体的には、アルキル基として、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、及び *n*-ヘキシル基等を用いることができる。

本明細書において用いられる「シクロアルキル基」という用語、又はシクロアルキル基を構成要素として含む基について用いられる「シクロアルキル」という用語には、例えば、3ないし8員環、好ましくは3ないし6員環程度のシクロアルキル基（特に言及しない場合には単環性のシクロアルキル基）が包含される。これらのシクロアルキル基は環上に1個又は2個以上のアルキル基を有していてもよい。より具体的には、シクロアルキル基として、例えばシクロプロピル基、メチルシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、メチルシクロヘキシル基、ジメチルシクロヘキシル基などを用いることができる。

本明細書において用いられる「ヒドロキシアルキル基」という用語には、1個又は2個以上、好ましくは1個の水酸基を有するアルキル基が包含される。ヒドロキシアルキル基としては、好ましくは、炭素原子数2ないし6のヒドロキシアルキル基を用いることができ、より具体的には、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、5-ヒドロキシペンチル基、又は6-

ヒドロキシヘキシル基等を用いることができる。

本明細書において用いられる「アルケニル基」という用語には、例えば炭素原子数2ないし6、好ましくは炭素原子数3ないし6の直鎖又は分枝鎖のアルケニル基であって、1個又は2個以上、好ましくは1個の二重結合を含むアルケニル基が包含される。アルケニル基としては、例えば、1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、又は2-ヘキセニル基等を用いることができる。アルケニル基に存在する二重結合はシス又はトランスのいずれの配置であつてもよい。

Zが表す上記の基において、 R^3 はアルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、又はアルケニル基を示し；pは3～8の整数を示す。また、 R^4 及び R^5 はそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基を示すか、あるいは R^4 及び R^5 は介在する他の原子と共に5～7員の複素環を示す。これらのうち、 R^3 がアルキル基であり、pが3ないし6である化合物、並びに R^4 及び R^5 がそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基である化合物が好ましい。 R^3 としてはメチル基が好ましく、pは4であることが好ましく、 R^4 及び R^5 は共に水素原子であることが好ましい。

Bが示す上記の基において、 R^6 及び R^7 はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、ハロゲン化アルキル基、水酸基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、置換若しくは無置換のアミノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換のスルファモイル基、置換若しくは無置換のカルバモイル基、アシル基、シアノ基、及びアルキニル基からなる群より選ばれる置換基を示す。

本明細書において「ハロゲン原子」又は「ハロゲン化」という場合には、ハロゲン原子としてフッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれを用いてもよい。本明細書において用いられる「ハロゲン化アルキル基」という用語には、例えば、モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチ

ル基、トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、モノクロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基などが包含され、好ましい例としてトリフルオロメチル基が含まれる。

本明細書において用いられる「アルコキシ基」という用語、又はアルコキシ基を構成要素として含む基について用いられる「アルコキシ」という用語には、例えば炭素原子数1ないし6個、好ましくは炭素原子数1ないし4個の直鎖又は分枝鎖のアルコキシ基が包含される。より具体的には、アルコキシ基として、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、又は *n*-ヘキシルオキシ基などを用いることができる。ハロゲン化アルコキシ基としては、例えば、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロエトキシ基、モノクロロメトキシ基、トリクロロメトキシ基などを用いることができる。

アルコキシカルボニル基としては、例えば上記のアルコキシ基により構成されるアルコキシカルボニル基を用いることができ、より具体的には、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基などを用いることができる。アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、及び *n*-ヘキシルチオ基等を挙げることができる。

置換アミノ基としては、例えば、モノアルキルアミノ基若しくはジアルキルアミノ基であるアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基若しくはアリアルカルボニルアミノ基などのアシルアミノ基、アラルキルアミノ基、又はアルキルスルホニルアミノ基などを挙げることができる。より具体的には、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基などのアルキルアミノ基；アセチルアミノ基、トリフルオロアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、*p*-メトキシベン

ゾイルアミノ基などのアシルアミノ基；ベンジルアミノ基、パラメトキシベンジルアミノ基などのアラルキルアミノ基；メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、*n*-プロピルスルホニルアミノ基、*n*-ヘキシルスルホニルアミノ基などのアルキルスルホニルアミノ基を挙げることができる。

アルキルスルフィニル基としては、例えばメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、*n*-プロピルスルフィニル基、*n*-ブチルスルフィニル基、*n*-ペンチルスルフィニル基、又は *n*-ヘキシルスルフィニル基などを挙げることができる。アルキルスルホニル基としては、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、*n*-ブチルスルホニル基、*n*-ペンチルスルホニル基、又は *n*-ヘキシルスルホニル基などを挙げることができる。置換スルファモイル基としては、例えば1個又は2個のアルキル基で置換されたスルファモイル基を挙げることができ、より具体的には、メチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、又はジエチルアミノスルホニル基などを用いることができる。

置換カルバモイル基としては、例えば1個又は2個のアルキル基で置換されたカルバモイル基を挙げることができ、より具体的には、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基などを用いることができる。アシル基としては、アルカノイル基（アルキルカルボニル基、ハロゲン化アルキルカルボニル基など）、アリールカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基などを挙げることができる。より具体的には、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、トリフルオロメチルカルボニル基、ペンタフルオロエチルカルボニル基、ベンゾイル基、*p*-メトキシベンゾイル基、3-ピリジルカルボニル基などを用いることができる。アルキニル基としては、炭素原子数2ないし6個、好ましくは炭素原子数3ないし6個の直鎖又は分枝鎖のアルキニル基、例えば2-プロピニル基、3-ブチニル基、4-ペンチニル基、又は5-ヘキシニル基等を挙げることができる。

これらのうち、 R^6 及び R^7 がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキ

ル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基であることが好ましく、 R^6 が水素原子であることがより好ましい。 R^6 が水素原子であり、 R^7 が水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、又はメトキシ基である化合物がさらに好ましく、特に好ましいのは R^6 が水素原子であり、 R^7 が塩素原子又は臭素原子の化合物である。 R^6 及び R^7 の置換位置は特に限定されないが、 R^6 が水素原子であり、 R^7 が水素原子以外の基である場合には、 R^7 はBで表されるベンゾチアゾリン-3-イル基の6位に置換していることが好ましい。

上記の式のBで表される基において、Dは硫黄原子、酸素原子、又は NR^8 で表される基を示し、 R^8 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アルケニル基、ハロゲン化アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換のスルファモイル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、置換若しくは無置換のカルバモイル基、アシル基、シアノ基、及びアルキニル基からなる群より選ばれる置換基を示す。

シクロアルキル置換アルキル基としては、例えば、シクロプロピルメチル基、メチルシクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロプロピルプロピル基、シクロブチルメチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、又はジメチルシクロヘキシルメチル基などを挙げることができる。アルコキシアルキル基としては、例えば2-メトキシエチル基、3-メトキシプロピル基、2-エトキシエチル基、3-エトキシプロピル基、又は3-プロポキシプロピル基等を挙げることができる。

アルコキシカルボニル基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、置換スルファモイル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、置換カルバモイル基、アシル基、及びアルキニル基としては、上記に例示したものをを用いることができる。これらのうち、 R^8 が水素原子、アルキル基、ハ

ロゲン化アルキル基、及びアシル基からなる群より選ばれる置換基であることが好ましく、 R^8 が水素原子、メチル基、エチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、アセチル基であることがより好ましい。

上記式(I)において、Xはアルキル基で置換されていてもよい単環又は多環のシクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アリール基、又はヘテロアリール基を示し、かつQが $-CO-$ 、 $-C(=NOH)-$ 、又は $-C(Y)(A)-$ で表される基(式中、Yは水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、単環若しくは多環のシクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アリール基、アリール置換アルキル基、ヘテロアリール基、又はヘテロアリール置換アルキル基を示し、Aは $-OR^9$ で示される基(R^9 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アルケニル基、アリール基、アリール置換アルキル基、ヒドロキシアルキル基、又はアシル基を示す)を示す)を示す。あるいは、Xは1又は2個のヘテロ原子を含む8ないし10員の2環性ヘテロアリール基を示し、かつQは単結合を示す。Qが単結合以外の基である場合には、 $-CH(OH)-$ 又は $-CO-$ であることが好ましい。

多環のシクロアルキル基としては、5ないし12員のポリシクロアルキル基、例えば、ノルボルニル基及びアダマンチル基等を挙げることができ、好ましくはアダマンチル基を用いることができる。シクロアルキル置換アルキル基としては上記に例示したものをを用いることができる。アリール基としては、1ないし3環系のアリール基を用いることができ、例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基のほか、フェナントリル基、アントラセニル基などを用いることができる。

ヘテロアリール基としては酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子から選択される1ないし4個のヘテロ原子を環構成原子として含む5ないし10員の1ないし3環系の複素環基を用いることができる。例えば、フリル基(フラン環)、ベンゾフラニル基(ベンゾフラン環)、イソベンゾフラニル基(イソベンゾフラン環)、チエニル基(チオフェン環)、ベンゾチオフェニル基(ベンゾチオフェン環)、ピ

ロリル基（ピロール環）、イミダゾリル基（イミダゾール環）、ピラゾリル基（ピラゾール環）、チアゾリル基（チアゾール環）、ベンゾチアゾリル基（ベンゾチアゾール環）、イソチアゾリル基（イソチアゾール環）、ベンゾイソチアゾリル基（ベンゾイソチアゾール環）、トリアゾリル基（トリアゾール環）、テトラゾリル基（テトラゾール環）、ピリジル基（ピリジン環）、ピラジニル基（ピラジン環）、ピリミジニル基（ピリミジン環）、ピリダジニル基（ピリダジン環）、インドリル基（インドール環）、イソインドリル基（イソインドール環）、ベンゾイミダゾリル基（ベンゾイミダゾール環）、プリニル基（プリン環）、キノリル基（キノリン環）、イソキノリル基（イソキノリン環）、ジヒドロイソキノリル基（ジヒドロキノリン環）、フタラジニル基（フタラジン環）、ナフチリジニル基（ナフチリジン環）、キノキサリニル基（キノキサリン環）、シンノリル基（シンノリン環）、プテリジニル基（プテリジン環）、オキサゾリル基（オキサゾール環）、イソオキサゾリル基（イソオキサゾール環）、ベンゾオキサゾリル基（ベンゾオキサゾール環）、ベンゾイソオキサゾリル基（ベンゾイソオキサゾール環）、フラザニル基（フラザン環）等を用いることができる。

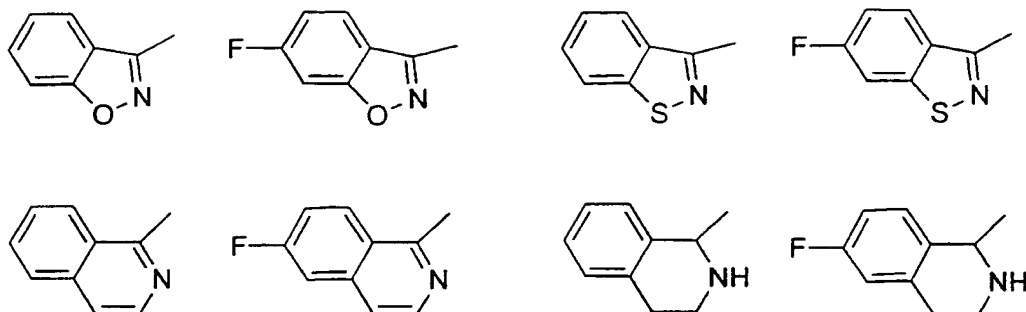
本明細書において「アリール基」又は「ヘテロアリール基」という場合、特に言及しない場合には、アリール基又はヘテロアリール基がその環上に1個又は2個以上の置換基を有している場合を包含しており、そのような置換基には、ハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、ハロゲン化アルキル基、水酸基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、置換若しくは無置換のアミノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換のスルファモイル基、置換若しくは無置換のカルバモイル基、アシル基、シアノ基、又はアルキニル基などが含まれる。これらの置換基としては、好ましくは上記に説明したものをを用いることができる。

Qが示す基-C(Y)(A)-において、Yは水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、単環若しくは多環のシクロアルキル基、シクロアルキル置換アル

キル基、アリール基、アリール置換アルキル基、ヘテロアリール基、又はヘテロアリール置換アルキル基を示す。Aは $-OR^9$ で示される基を示し、ここで R^9 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アルケニル基、アリール基、アリール置換アルキル基、ヒドロキシアルキル基、又はアシル基を示す。

上記のY及びAにおいて、アルキニル基、多環のシクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アシル基としては、上記に説明したものをを用いることができる。アリール置換アルキル基としては、例えばベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、3-フェニルプロピル基、1-ナフチルメチル基、又は2-ナフチルメチル基などを挙げることもできる。ヘテロアリール置換アルキル基としては上記のヘテロアリール基が置換したアルキル基を用いることができる。より具体的には、例えば2-フリルメチル基、3-フリルメチル基、2-チエニルメチル基、3-チエニルメチル基、1-イミダゾリルメチル基、2-イミダゾリルメチル基、2-チアゾリルメチル基、1-ピリジルメチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、1-キノリルメチル基、2-キノリルメチル基などを用いることができる。

Xが1又は2個のヘテロ原子を含む8ないし10員の2環性ヘテロアリール基を示す場合には、Qは単結合を示す。8ないし10員の2環性ヘテロアリール基には、2環系の縮合ヘテロ芳香族基のほか、一方の環が飽和ないし部分的に還元されたヘテロアリール基を用いることができる。例えば、ベンゾフラニル基、インドリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンズイミダゾリル基、イソキノリニル基、キノリニル基、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル基、1,2,3,4-テトラヒドロキノリル基などを用いることができる。Xとして好ましい基の具体例を以下に示す。



上記の式(I) に包含される化合物のうち、好ましい化合物群として、

(1) R^1 及び R^2 がそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基であり、 R^3 がアルキル基であり、 p が 4 であり、 R^4 及び R^5 がともに水素原子であり、 R^6 及び R^7 がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基であり、 R^8 が水素原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、及びアシル基からなる群より選ばれる置換基であり； X がアルキル基で置換されていてもよい単環若しくは多環のシクロアルキル基、置換若しくは無置換のフェニル基（該置換基はハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、シアノ基、及び置換若しくは無置換のアミノスルホニルオキシ基からなる群から選ばれる 1 個又は 2 個以上の置換基である）である場合には、 Q が $-CO-$ 、 $-C(=NOH)-$ 、又は $-C(Y)(A)-$ で表される基（式中、 Y は水素原子であり、 A は $-OR^9$ で示される基（ R^9 は水素原子、アルキル基、又はアシル基である）であり、 X が 1 又は 2 個のヘテロ原子を含む 8 ないし 10 員の 2 環性ヘテロアリール基である場合には、 Q が単結合である化合物を挙げることができる。

さらに好ましい化合物群として、

(2) R^3 がアルキル基であり、 R^4 及び R^5 が共に水素原子であり、 R^6 が水素原子であり、 R^7 が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基であり、 X はアルキル基で置換されていてもよい単環若しくは多環のシクロアルキル基、置換若しくは無置換のフェニル基（該置換基はハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ

基、ハロゲン化アルコキシ基、シアノ基、及び置換若しくは無置換のアミノスルホニルオキシ基からなる群から選ばれる 1 個又は 2 個以上の置換基である) であり、かつ Q が $-CO-$ 、 $-C(=NOH)-$ 、又は $-C(Y)(A)-$ で表される基 (式中、Y は水素原子であり、A は $-OR^9$ で示される基 (R^9 は水素原子、アルキル基、又はアシル基である) である) である化合物を挙げることができる。

特に好ましい化合物群として、(3) X が置換又は無置換のフェニル基である上記(2)の化合物；(4) X が p-フルオロフェニル基である上記(3)の化合物；(5) R^6 が水素原子であり、 R^7 がハロゲン原子 (好ましくはベンゾチアゾリン-3-イル基の 6 位に置換するハロゲン原子) であり、D が酸素原子又は NR^8 で表される基 (式中、 R^8 は水素原子又はアルキル基である) である上記(3) 又は(4)の化合物；(6) Q が $-CO-$ 又は $-CH(OH)-$ である上記(3) ないし(5)の化合物を挙げることができる。

より具体的には、X が p-フルオロフェニル基であり、 R^7 が塩素原子であり、D が NH であり、Q が $-CO-$ 又は $-CH(OH)-$ である上記化合物；X が p-フルオロフェニル基であり、 R^7 が塩素原子であり、D が NCH_3 であり、Q が $-CO-$ 又は $-CH(OH)-$ である上記化合物；X が p-フルオロフェニル基であり、 R^7 がフッ素原子であり、D が NH であり、Q が $-CO-$ 又は $-CH(OH)-$ である上記化合物；X が p-フルオロフェニル基であり、 R^7 がトリフルオロメチル基であり、D が NH であり、Q が $-CO-$ 又は $-CH(OH)-$ である上記化合物；X が p-フルオロフェニル基であり、 R^7 が臭素原子であり、D が酸素原子であり、Q が $-CO-$ 又は $-CH(OH)-$ である上記化合物；X が p-フルオロフェニル基であり、 R^7 が塩素原子であり、D が酸素原子であり、Q が $-CO-$ 又は $-CH(OH)-$ である上記化合物；X が p-フルオロフェニル基であり、 R^7 がフッ素原子であり、D が酸素原子であり、Q が $-CO-$ 又は $-CH(OH)-$ である上記化合物；及び X が無置換のフェニル基であり、 R^7 が臭素原子であり、D が酸素原子であり、Q が $-CO-$ 又は $-CH(OH)-$ である上記化合物を挙げることができる。もっとも、本発明の化合物はこれらの好ましい化合物に限定されることはない。

本発明の特に好ましい化合物の具体例を以下の表に示すが、本発明の化合物は

これらに限定されることはない。下記に示される化合物群において、 R^1 及び R^2 はともに水素原子である。表中、例えば、X に関して「p-F-C₆H₄-」の標記は X がパラフルオロフェニル基であることを示し、 R^1 に関して「6-Cl」の標記は、ベンゾチアゾリン-3-イル基の 6 位に塩素原子が置換していることを示し、その他の標記も同様である。表 1 はメチレン型の化合物を示し、表 2 はピペリジン型の化合物を示す。これらのほか、本明細書の実施例に具体的に開示された化合物も本発明の特に好ましい化合物である。

表 1 - 1

化合物 No.	X	Q	R ³	p	D	R ⁶	R ⁷
1	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
2	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
3	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
4	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
5	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
6	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
7	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
8	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
9	C ₆ H ₅ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
10	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
11	アタマンチル	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
12	アタマンチル	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
13	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
14	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
15	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
16	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
17	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
18	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
19	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
20	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
21	C ₆ H ₅ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
22	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
23	アタマンチル	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
24	アタマンチル	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
25	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH-	H	6-F
26	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-F
27	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-F
28	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-F
29	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-F
30	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-F
31	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-F
32	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-F
33	C ₆ H ₅ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-F
34	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-F
35	アタマンチル	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-F
36	アタマンチル	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-F

表 1 - 2

37	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-F
38	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-F
39	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-F
40	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-F
41	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-F
42	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-F
43	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-F
44	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-F
45	C ₆ H ₅ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-F
46	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-F
47	アタマンチル	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-F
48	アタマンチル	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-F
49	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-CF ₃
50	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-CF ₃
51	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-CF ₃
52	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-CF ₃
53	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-CF ₃
54	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-CF ₃
55	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-CF ₃
56	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-CF ₃
57	C ₆ H ₅ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-CF ₃
58	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-CF ₃
59	アタマンチル	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-CF ₃
60	アタマンチル	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-CF ₃
61	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
62	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
63	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
64	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
65	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
66	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
67	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
68	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
69	C ₆ H ₅ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
70	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
71	アタマンチル	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
72	アタマンチル	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃

表 1 - 3

73	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Br
74	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Br
75	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Br
76	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Br
77	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Br
78	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Br
79	C ₆ H ₅ -	-CO-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Br
80	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Br
81	アダマンチル	-CO-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Br
82	アダマンチル	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Br
83	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Cl
84	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Cl
85	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Cl
86	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Cl
87	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Cl
88	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Cl
89	C ₆ H ₅ -	-CO-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Cl
90	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Cl
91	アダマンチル	-CO-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Cl
92	アダマンチル	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Cl
93	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=0	H	6-F
94	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=0	H	6-F
95	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=0	H	6-F
96	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=0	H	6-F
97	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=0	H	6-F
98	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=0	H	6-F
99	C ₆ H ₅ -	-CO-	CH ₃ -	4	=0	H	6-F
100	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=0	H	6-F
101	アダマンチル	-CO-	CH ₃ -	4	=0	H	6-F
102	アダマンチル	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=0	H	6-F

表 2 - 1

化合物 No.	X	Q	R ⁴	R ⁵	D	R ⁶	R ⁷
103	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NH	H	6-Cl
104	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-Cl
105	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NH	H	6-Cl
106	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-Cl
107	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NH	H	6-Cl
108	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-Cl
109	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NH	H	6-Cl
110	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-Cl
111	C ₆ H ₅ -	-CO-	H	H	=NH	H	6-Cl
112	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-Cl
113	アダマンチル	-CO-	H	H	=NH	H	6-Cl
114	アダマンチル	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-Cl
115	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-Cl
116	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-Cl
117	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-Cl
118	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-Cl
119	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-Cl
120	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-Cl
121	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-Cl
122	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-Cl
123	C ₆ H ₅ -	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-Cl
124	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-Cl
125	アダマンチル	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-Cl
126	アダマンチル	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-Cl
127	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NH	H	6-F
128	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-F
129	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NH	H	6-F
130	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-F
131	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NH	H	6-F
132	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-F
133	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NH	H	6-F
134	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-F
135	C ₆ H ₅ -	-CO-	H	H	=NH	H	6-F
136	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-F
137	アダマンチル	-CO-	H	H	=NH	H	6-F
138	アダマンチル	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-F

表 2 - 2

139	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-F
140	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-F
141	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-F
142	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-F
143	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-F
144	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-F
145	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-F
146	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-F
147	C ₆ H ₅ -	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-F
148	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-F
149	アタマンチル	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-F
150	アタマンチル	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-F
151	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NH	H	6-CF ₃
152	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-CF ₃
153	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NH	H	6-CF ₃
154	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-CF ₃
155	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NH	H	6-CF ₃
156	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-CF ₃
157	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NH	H	6-CF ₃
158	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-CF ₃
159	C ₆ H ₅ -	-CO-	H	H	=NH	H	6-CF ₃
160	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-CF ₃
161	アタマンチル	-CO-	H	H	=NH	H	6-CF ₃
162	アタマンチル	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-CF ₃
163	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-CF ₃
164	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-CF ₃
165	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-CF ₃
166	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-CF ₃
167	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-CF ₃
168	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-CF ₃
169	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-CF ₃
170	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-CF ₃
171	C ₆ H ₅ -	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-CF ₃
172	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-CF ₃
173	アタマンチル	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-CF ₃
174	アタマンチル	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-CF ₃

表 2 - 3

175	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=0	H	6-Br
176	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=0	H	6-Br
177	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=0	H	6-Br
178	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=0	H	6-Br
179	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=0	H	6-Br
180	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=0	H	6-Br
181	C ₆ H ₅ -	-CO-	H	H	=0	H	6-Br
182	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	H	H	=0	H	6-Br
183	アタマンチル	-CO-	H	H	=0	H	6-Br
184	アタマンチル	-CH(OH)-	H	H	=0	H	6-Br
185	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=0	H	6-Cl
186	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=0	H	6-Cl
187	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=0	H	6-Cl
188	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=0	H	6-Cl
189	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=0	H	6-Cl
190	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=0	H	6-Cl
191	C ₆ H ₅ -	-CO-	H	H	=0	H	6-Cl
192	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	H	H	=0	H	6-Cl
193	アタマンチル	-CO-	H	H	=0	H	6-Cl
194	アタマンチル	-CH(OH)-	H	H	=0	H	6-Cl
195	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=0	H	6-F
196	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=0	H	6-F
197	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=0	H	6-F
198	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=0	H	6-F
199	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=0	H	6-F
200	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=0	H	6-F
201	C ₆ H ₅ -	-CO-	H	H	=0	H	6-F
202	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	H	H	=0	H	6-F
203	アタマンチル	-CO-	H	H	=0	H	6-F
204	アタマンチル	-CH(OH)-	H	H	=0	H	6-F
205	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=0	H	5-Br
206	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=0	H	5-Br
207	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=0	H	5-Br
208	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=0	H	5-Br
209	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=0	H	5-Br
210	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=0	H	5-Br

表 2 - 4

211	C ₆ H ₅ -	-CO-	H	H	=O	H	5-Br
212	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	H	H	=O	H	5-Br
213	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=O	H	5-Cl
214	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=O	H	5-Cl
215	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=O	H	5-Cl
216	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=O	H	5-Cl
217	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=O	H	5-Cl
218	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=O	H	5-Cl
219	C ₆ H ₅ -	-CO-	H	H	=O	H	5-Cl
220	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	H	H	=O	H	5-Cl
221	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=O	H	5-F
222	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=O	H	5-F
223	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=O	H	5-F
224	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=O	H	5-F
225	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=O	H	5-F
226	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=O	H	5-F
227	C ₆ H ₅ -	-CO-	H	H	=O	H	5-F
228	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	H	H	=O	H	5-F

上記の式(I) で表される本発明の化合物は1又は2以上の不斉炭素を有する場合があり、光学異性体として存在することができる。ラセミ体及び純粋な形態の光学異性体、並びに任意の光学異性体の混合物のいずれも本発明の範囲に含まれる。ラセミ体は当業者に周知の方法により純粋な形態の光学異性体に分離することが可能である。また、2以上の不斉炭素に基づくジアステレオ異性体又はそれらの任意の混合物も本発明の範囲に包含される。上記式(I) で表される本発明の化合物の酸付加塩、好ましくは薬理学的に許容され得る酸付加塩、水和物、及び任意の溶媒和物も本発明の範囲の包含される。

本発明の化合物が形成し得る塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、グリコール酸塩、メタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等

のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩等のアンモニウム塩等を挙げることができる。また本発明の化合物が形成し得る溶媒和物の溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、酢酸エチル等を挙げることができる。もつとも、塩又は溶媒和物の形態は上記に例示したものに限定されることはない。

本発明の化合物はシグマ結合部位に対して高い親和性を有している（本明細書において、ある化合物について「シグマリガンド」であるという場合には、その化合物が上記の性質を有することを意味している）。従って、本発明の化合物は、ヒトを含む哺乳類、好ましくはヒトにおいて、シグマリガンドの神経調節作用により惹起ないし促進される各種疾患や症状の治療及び／又は予防のための医薬として有用である。そのような疾患としては、例えば、中枢神経系疾患、胃腸疾患、及び心臓血管系疾患を挙げることができる。

中枢神経系疾患としては、例えば、不安、鬱病または情緒異常症、精神分裂病、麻薬中毒または麻薬耽溺、疼痛、運動異常、脳血管障害、てんかん、アルツハイマー病を含む痴呆症、パーキンソン症候群、脳腫瘍、及び注意欠陥障害などを挙げることができる。胃腸疾患としては、例えば、過敏性大腸症候群、過敏結腸、痙攣性結腸、粘膜性大腸炎、小腸結腸炎、憩室炎、及び赤痢を挙げることができる。また、心臓血管系疾患としては、例えば、高血圧症、不整脈、及び狭心症を挙げることができる。もつとも、本発明の医薬の適応対象はこれらの具体的疾患及び／又は症状に限定されることはなく、生体内シグマリガンドが関与する各種の疾患及び／又は症状の治療及び／又は予防に適用可能である。

本発明の医薬の有効成分としては、上記化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる1又は2以上の物質を用いることができる。本発明の医薬の投与経路は特に限定されず、経口的または非経口的に投与することができる。本発明の医薬としては、上記物質をそのまま患者に投与してもよいが、好ましくは、有効成分と薬理学的及び製剤学的に許容しうる添加物を含む医薬組成物の形態の製剤として投与すべきである。薬理学的及び製剤学的

に許容しうる添加物としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH 調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を用いることができる。経口投与に適する製剤の例としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、又はシロップ剤等を挙げることができ、非経口投与に適する製剤としては、例えば、注射剤、点滴剤、軟膏剤、クリーム剤、経皮吸収剤、点眼剤、点耳剤、吸入剤、又は坐剤などを挙げることができるが、製剤の形態はこれらに限定されることはない。

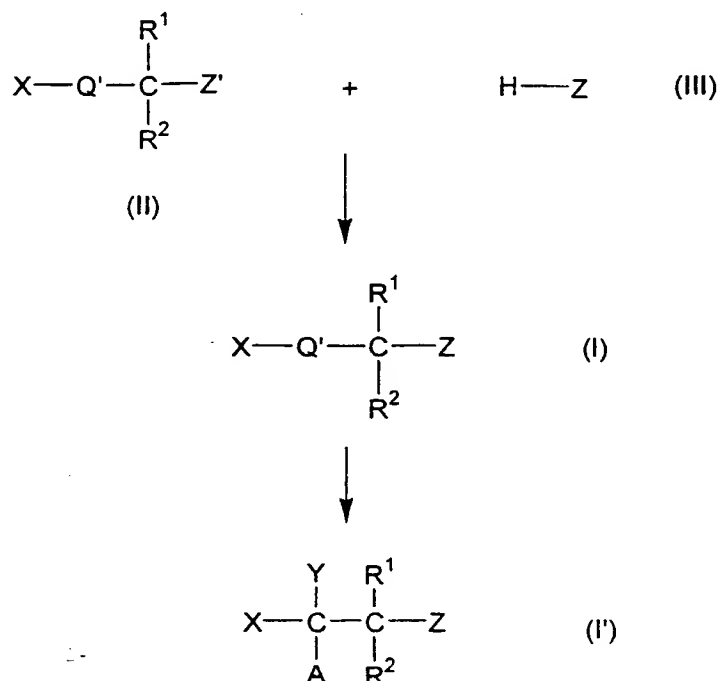
経口投与に適する製剤には、添加物として、例えば、ブドウ糖、乳糖、D-マンニトール、デンプン、又は結晶セルロース等の賦形剤；カルボキシメチルセルロース、デンプン、又はカルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤又は崩壊補助剤；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、又はゼラチン等の結合剤；ステアリン酸マグネシウム又はタルク等の滑沢剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、ポリエチレングリコール又は酸化チタン等のコーティング剤；ワセリン、流動パラフィン、ポリエチレングリコール、ゼラチン、カオリン、グリセリン、精製水、又はハードファット等の基剤を用いることができる。注射あるいは点滴用に適する製剤には、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等の水性あるいは用時溶解型注射剤を構成しうる溶解剤又は溶解補助剤；ブドウ糖、塩化ナトリウム、D-マンニトール、グリセリン等の等張化剤；無機酸、有機酸、無機塩基又は有機塩基等の pH 調節剤等の製剤用添加物を用いることができる。

本発明の医薬の投与量は、適用すべき疾患の種類、予防又は治療の目的、患者の年齢、体重、症状などの条件に応じて適宜増減すべきであるが、一般的には、成人の一日あたりの投与量は、経口投与において約 0.05～500 mg 程度である。一般的には、上記の投与量を一日あたり一回から数回に分けて投与することができるが、数日ごとに投与してもよい。

式(I) で示される本発明の化合物の製造方法は特に限定されないが、例えば、

下記の方法のいずれかの方法に従って製造することができる。また、本明細書の実施例には、本発明の化合物のうちの好ましい化合物について、より具体的に製造方法が示されている。当業者は、以下の一般的説明及び実施例の具体的説明を参照し、必要に応じて出発原料、反応条件、反応試薬などを適宜修飾ないし改変することにより、式(I) に包含される本発明の化合物をいずれも製造することができる。

スキームA：



式 (II) の化合物 (式中、Z' は塩素原子、臭素原子、若しくはヨウ素原子のようなハロゲン原子、又はトシラート若しくはメシラート等を示し、Q' は単結合又は-CO-を示す) を H-Z (Z は上記と同義である) で示される求核性アミノ誘導体(III) と反応させて、対応する化合物(I) を得ることができる。通常、この反応はトリエチルアミン、炭酸水素ナトリウム、又は炭酸カリウムのような塩基の存在下にジメチルホルムアミド、エタノール、又はアセトニトリルのような極性溶媒中に行えばよい。

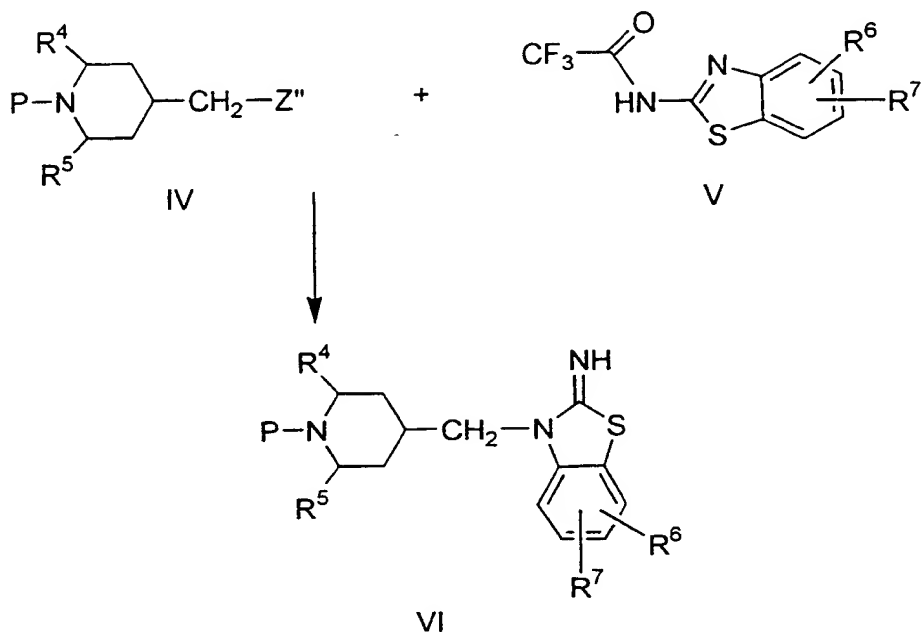
Q' が-CO-の場合、このアミノケト誘導体(I)を還元することにより、式(I')においてAが水酸基でありYが水素原子であるヒドロキシ誘導体を得ることができる。一般的には、還元は水素化ホウ素ナトリウムを用い、エタノール、メタノール、又はテトラヒドロフランなどの有機溶媒中で室温下に行うことができる。このアミノケト誘導体(I)を例えば Y-MgBr のような有機金属試薬と反応させても、式(I')においてAが水酸基の化合物を製造することができる。

アシルオキシ及びアルコキシ化合物は、遊離のヒドロキシ誘導体から出発して通常の方法により製造することができる。O-アルキル誘導体は、スルホニルエステル中間体の加溶媒分解により製造すればよい [Advanced Organic Chemistry, J. March. John Wiley & sons, New York, pp.264-317, 1985]。カンファースルホネートのようなキラルスルホニルエステル誘導体の加溶媒分解によりキラルエーテルを得ることもできる。Q' が-CO-の場合のケト誘導体(I)のオキシムは、Organic Functional Group Preparation Vol. III, S.R. Sandler and W. Karo, Academic Press, London, pp.430-481, 1989 に記載されているようなオキシム化法により製造することができる。

式(II)の化合物は市販のものを用いるか、あるいはメチル基 (Qが単結合の場合) またはメチルケトン基 (Qが-CO-の場合) を出発原料としてハロゲン化を行うかあるいはこれに準ずる方法によって得られる。ベンゾイソオキサゾリン誘導体及びベンゾイソチオオキサゾリン誘導体の合成においては、既知の文献 [H. Uno, M. Kurokawa, K. Natsuka, Y. Yamato and H. Nishimura, Chem. Pharm. Bull., 24(4), pp.632-643, 1976; H. Uno and M. Kurokawa, Chem. Pharm. Bull., 26(12), pp.3888-3891, 1978] に記載の方法がその一例として挙げられる。

上記スキームAに記載の出発原料の化合物(III)においてDが NR⁸ である化合物は、下記スキームに示す方法により製造することができる。これらのスキームにおいては目的の誘導体としてピペリジン環を有するものを記載したが、非環式の化合物も同様に製造できる。スキーム中に示した化合物の置換基Pは、Protective Groups in Organic Synthesis [T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John

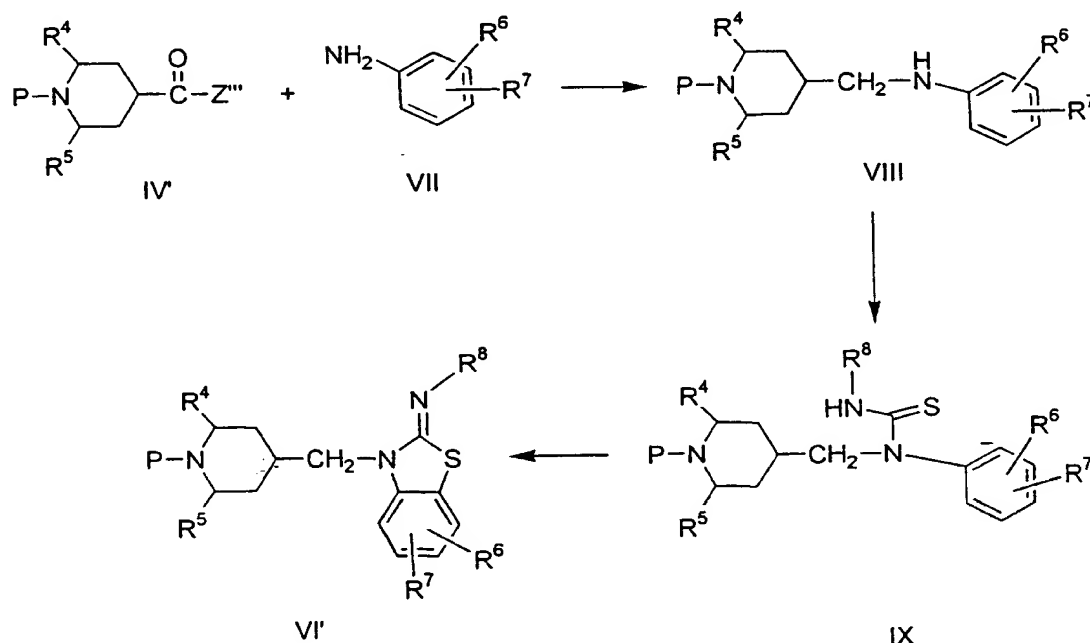
Wiley & Sons, New York, 1991] に記載されているようなアミノ基の保護基を示し、該保護基は容易に除去されて式(III) のピペリジン化合物を与える。



トリフルオロアセトアミド前駆体(V) のN-アルキル化は、式(IV)の活性化された誘導体 ((IV)式中、Z'' は塩素原子、臭素原子若しくはヨウ素原子のようなハロゲン原子、又はトシラート若しくはメシラートなどを示す) を用いて行うことができる。N-アルキル化反応は、好ましくはジメチルホルムアミド中で塩基としての水素化ナトリウムの存在下に 50℃以上の温度で行うことができる。所望により、反応には1モル当量以下のヨウ化物塩 (例えば NaI, KI) を触媒として添加することができる。また、この反応は、溶媒としてトルエンを用い、塩基として水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムを用いて、触媒量のテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩または他の適当な塩の存在下に相間移動法で行ってもよい。誘導体(V) のN-アルキル化は、ミツノブ反応 (0. Mitsunobu, Synthesis, pp. 1-28, 1981) に従い、式(IV)のヒドロキシ誘導体 ((IV)式中、Z''=OH) を用いて直接行うことができる。

トリフルオロアセトアミド(V) は、1当量の塩基の存在下で 2-アミノベンゾ

チアゾール誘導体に無水トリフルオロ酢酸を反応させることにより製造できる。2-アミノベンゾチアゾール類は市販のものを用いるか、あるいは R. Schubart らの方法により合成することができる [R. Schubart, H. Kropf and F. Wohrle in Methoden der Organischen Chemie, Houben-Weil, stuttgart-New-York: Thieme, Band E-8b, pp. 865-1062, 1994]。誘導体(VI)のイミノ基は、既知の方法によりカルボキサミド誘導体、ウレア誘導体、又はカルバモイル誘導体に変換することができる。また、(VI)のカルボキサミド誘導体の還元により 2-アルキルイミノベンゾチアゾリン誘導体を得ることができる。好ましい還元剤としては水素化ホウ素塩類やボラン試薬が挙げられる。スルホンアミド誘導体、スルホニルウレア誘導体あるいはスルファモイル誘導体も同様に(VI)から製造することができる。

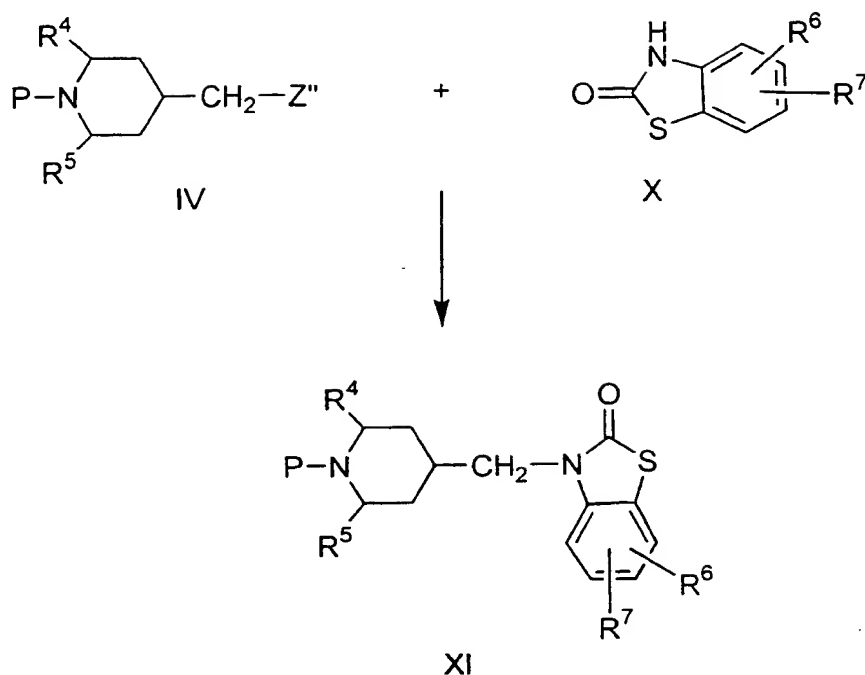


一般式 (VI') で表わされるベンゾチアゾリン誘導体の他の合成法を上記スキームに示す。アニリン誘導体(VII) のアシル化は、式(IV') の化合物 ((IV') 式中、Z'' は水酸基もしくは塩素原子のようなハロゲン原子、又はメシラート等を示す) を用いて既知の方法に従って行うことができる。得られたアミド化合物の還元は、水素化アルミニウムリチウム等の還元剤を用いて、テトラヒドロフラン等

の有機溶媒中で行うことができ、式(VIII)で示されるアミノ誘導体を得ることができる。式(IX)で示されるチオウレア誘導体は、アミノ誘導体(VIII)とイソチオシアン酸エステル類との反応によって合成することができる。

チオウレア誘導体(IX)の酸化的環化によるベンゾチアゾリン誘導体(VI')の合成は、文献記載の方法 [R. Schubart, H. Kropf and F. Wohrle in Methoden der Organischen Chemie, Houben-Weil, stuttgart-New-York: Thieme, Band E-8b, pp. 865-1062, 1994]により行うことができる。ここで、R⁸が水素原子の場合には、チオシアン酸ナトリウム、チオシアン酸カリウムあるいはチオシアン酸アンモニウム等のチオシアン酸塩類と臭素を用いて中間体(VIII)をメタノールや酢酸等の溶媒中で反応させることにより、ベンゾチアゾリン誘導体 (VI' 式中、R⁸=H) を得ることができる。

上記スキームAに記載の出発原料の化合物(III)において D が酸素原子である場合、その合成は、下記スキームに示す方法により製造することができる。これらのスキームにおいては目的の誘導体としてピペリジン環を有するものを記載したが、非環式の化合物も同様に製造できる。スキーム中に示した化合物の置換基 P は、Protective Groups in Organic Synthesis [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, 1991] に記載されているようなアミノ基の保護基を示し、該保護基は容易に除去されて式(III)のピペリジン化合物を与える。

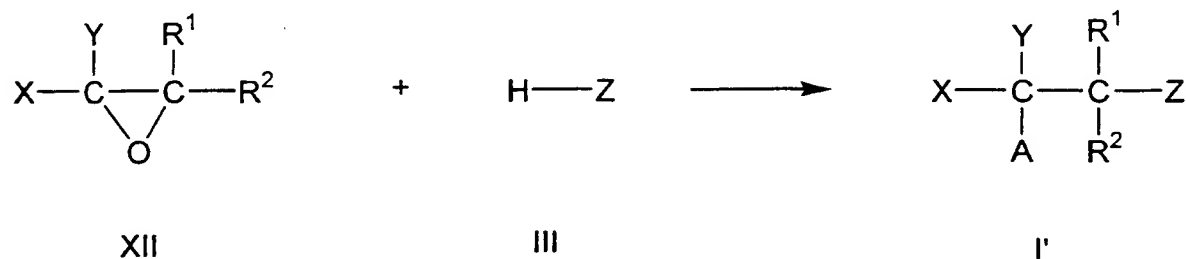


2-オキソベンゾチアゾリン誘導体(X)の N-アルキル化は、式(IV)の活性化された誘導体((IV)式中、Z''は塩素原子、臭素原子若しくはヨウ素原子のようなハロゲン原子、又はトシラート若しくはメシラートなどを示す)を用いて行うことができる。N-アルキル化反応は、好ましくはジメチルイミダゾリジノン中で塩基としての水素化ナトリウムの存在下に室温以上の温度で行うことができる。所望により、反応には1モル当量以下のヨウ化物塩(例えば NaI, KI)を触媒として添加することができる。また、この反応は溶媒としてジメチルホルムアミドを用い、塩基として炭酸カリウムを用いて 50℃以上の温度で行ってもよい。誘導体(X)の N-アルキル化は、ミツノブ反応 (O. Mitsunobu, Synthesis, pp.1-28, 1981) に従い、式(IV)のヒドロキシ誘導体((IV)式中、Z''=OH)を用いて直接行うことができる。

2-オキソベンゾチアゾリン誘導体(X)は、市販のものを用いるか、あるいは 2-アミノベンゾチアゾール類を出発原料として、R. R. Gupta らの方法により (Synthetic Communications, 17(2), 229-240(1987))、2-アミノチオフェノール誘導体へと導いた後、好ましくはテトラヒドロフラン中で 1,1'-カルボニルビ

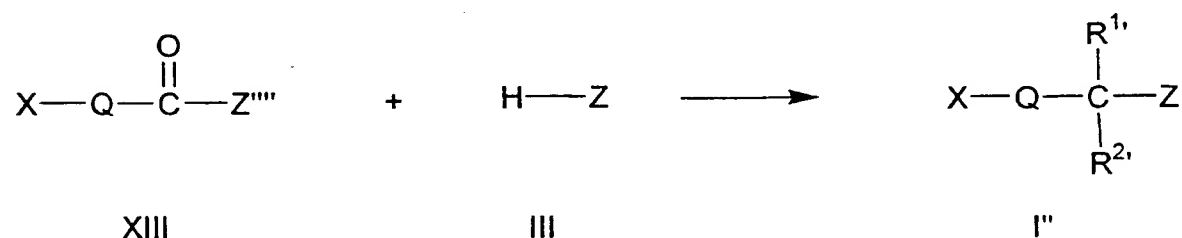
ス-1H-イミダゾールと反応させることにより合成することができる。

スキームB:



式(I')においてAが-OHである化合物の別の合成経路をスキームBに示す。エポキシ誘導体の加アミノ化分解は、通常、エタノールのような溶媒中で反応試薬を加熱することにより行われるが [N.S. Isaacs and R.E. Parker, J., pp. 3497-3504, 1960]、触媒として金属塩を用いてもよい [M. Chini P. Crotti and F. Macchia, Tetrahedron Letters, 31(32), pp. 4661-4664, 1990]。エポキシ誘導体(XII)は、アルケニル誘導体を酸化するか、ハロヒドリン化合物から脱ハロゲン化水素を行うか、あるいはカルボキシアルデヒドとジメチルスルホニウムメチリドとを反応させることにより製造することができる [T. Kutsuma, I. Nagayama, T. Ozaki, T. Sakamoto, S. Akaboshi, Heterocycles, 8, pp. 397-401, 1977]。なお、出発物質のエポキシ誘導体(XII)として光学活性体を用いると、光学活性なアミノアルコール化合物(I')を得ることができる。

スキームC:



式(I'') (式中、 $R' = R'' = H$)で示される化合物は、式(XIII)の化合物 ((XIII)式中、 Z'' は水酸基もしくは塩素原子のようなハロゲン原子、又はメシレートなどを示す) とアミノ誘導体(III) との縮合、続いて得られるアミド中間体の還元によっても得ることができる。縮合反応は、 Z'' の種類によりジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤の存在下 (Z が水酸基の場合) 又は非存在下に行なわれる。還元反応は、ボランジメチルスルフィド、アルミニウムハイドライド等の還元剤を用いて行うことができる。

なお、上記の方法において出発原料として用いる化合物はラセミ体でも所望の光学活性型でもよく、それらに対応してラセミまたは光学活性化合物を製造することが可能である。また、所望の光学活性体を周知・慣用の方法に従って光学分割により製造することも可能である。塩基性の式(I)の化合物は、種々の無機及び有機酸との間で酸付加塩、好ましくは薬理学的に許容される塩を生成し得る。これらの塩は、式(I)の塩基性化合物を適当な有機溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、又は酢酸エチル中で鉍酸または有機酸で処理することにより容易に製造することができる。

実施例

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されることはない。

実施例1 : (R,S)-1-(1-アダマンチル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2 塩酸塩 (表2の化合物114)

a) ピペリジン-1,4-ジカルボン酸、1-tert-ブチルエステル

水 86 ml 及び tert-ブチルアルコール 176 ml 中のイソニペコチン酸 (60 g, 464 mmol) 及び水酸化ナトリウム (37.6 g, 940 mmol) の溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (101.1 g, 464 mmol) を攪拌しつつ添加した。添加終了後、上記混

合物に *tert*-ブチルアルコール (100 ml) を加えて室温で 3 時間攪拌し、得られた溶液を水 (200 ml) で希釈し、150 ml のペンタンで 2 回抽出した。水層を冷却下に 70 g の硫酸水素カリウムで酸性にし、酢酸エチルで抽出した。標準的な後処理後に表記化合物 102.3 g (収率 96%) を白色粉末として得た。融点 144-146°C。

b) *tert*-ブチル 4-(ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

1,2-ジメトキシエタン 60 ml に溶解した実施例 1(a) で得られた化合物 (13.74 g, 60 mmol) 中に、冷却下 (-15 °C) で *N*-メチルモルホリン (6.66 ml, 60 mmol) 及びクロロギ酸イソブチル (8.16 ml, 60 mmol) を連続して添加し、10 分後に沈殿を濾去し、60 ml の 1,2-ジメトキシエタンで洗浄した。氷-塩浴中で冷却下、上記の濾液に水素化ホウ素ナトリウム (3.42 g, 90 mmol) の水溶液 30 ml を注意深く滴下した。添加終了後、混合物を 45 分間攪拌し、その後 800 ml の水を添加し、目的のアルコール化合物を酢酸エチル 400 ml で抽出し、有機層を 0.05 N の塩酸、水及び炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で順次洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去して表記化合物 9.8 g (収率 75%) を無色油状物として得た。室温で放置すると該油状物は白色固体を与えた。融点 74-76 °C。

c) *tert*-ブチル 4-(メタンスルホニルオキシメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

乾燥テトラヒドロフラン 350 ml 中に溶解した実施例 1(b) で得られた化合物 (26.8 g, 125 mmol) 及びトリエチルアミン (19.1 ml, 137.5 mmol) の溶液に、氷冷下でメタンスルホニルクロライド (11.3 ml, 137.5 mmol) を滴下した。20 分間攪拌した後に水を添加し、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で洗浄した後、標準的な後処理を行い表記化合物を白色固体として得た (収率: 定量的)。融点 72-74°C。

d) 6-クロロ-2-トリフルオロアセチルアミノベンゾチアゾール

2-アミノ-6-クロロベンゾチアゾール (51.3 g, 278 mmol) 及びトリエチルアミン (44 ml, 306 mmol) を酢酸エチル (450 ml) とテトラヒドロフラン (350 ml) の

混合溶媒に溶解し、氷冷下無水トリフルオロ酢酸 (43.2 ml, 306 mmol) を滴下し、滴下終了後、室温に戻し1時間攪拌した。その後、水 500 ml を添加し酢酸エチルで抽出し、有機層を水、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサン(3:7)の混合溶媒で洗浄し表記化合物 69.6 g(収率 89%) を白色固体として得た。融点 232-234°C。

e) tert-ブチル 4-(6-クロロ-2-トリフルオロアセチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 1(d) で得られた化合物 (28.05 g, 100 mmol) をジメチルホルムアミド (300 ml) 中に溶解し、ジメチルホルムアミド 80 ml 中に懸濁した水素化ナトリウム (オイル中 60% 含有物, 4 g, 100 mmol) 溶液中に添加した。反応混合物を窒素雰囲気下に室温で 20 分間攪拌し、その後、ジメチルホルムアミド (200 ml) に溶解した実施例 1(c) で得られたメタンスルホネート (29.3 g, 100 mmol) 溶液及びヨウ化ナトリウム (5g, 33 mmol) を添加し、反応液を 85°C で 28 時間加熱攪拌した。冷却後、反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、標準的な後処理により褐色の固体を得た。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサン(3:7)の混合溶媒で洗浄し表記化合物を収率 63% で白色固体として得た。融点 197-199°C。Rf = 0.45 (酢酸エチル/ヘキサン 2:8)。

f) tert-ブチル 4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 1(e) で得られた化合物 (27.4 g, 58 mmol) をメタノール (400 ml) に溶解し、10% 炭酸カリウムのメタノール-水(7:3)の混合溶液 200 ml を添加した。反応液を室温で1時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して表記化合物を白色固体として得た (収率: 定量的)。融点 142-144°C。Rf = 0.3 (酢酸エチル/ヘキサン 3:7)。

¹H-NMR (CDCl₃): 7.23(d, 1H), 7.16(dd, 1H), 6.74(d, 1H), 4.1(m, 2H), 3.8(d, 2H),

2.65 (m, 2H), 2.1 (m, 1 H), 1.64 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.25 (m, 2H).

g) 4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン

実施例 1(f) で得られた化合物 (7.7 g, 19 mmol) を酢酸エチル 80 ml に溶解し、4N 塩酸/酢酸エチル溶液 15 ml (60 mmol) を添加し反応液を還流下に 4 時間攪拌した。冷却後、得られた固体を濾過し酢酸エチルで洗浄して、表記化合物の塩酸塩を白色固体として得た。融点 296-298°C。この塩酸塩を 0.5N の水酸化ナトリウム水溶液で処理して塩化メチレンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後に溶媒を留去して、表記化合物 4.4 g (収率 89%) を白色固体として得た。融点 115-117°C。¹H-NMR (CDCl₃): 7.27 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 3.78 (d, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.58 (dt, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.64 (m, 3H), 1.26 (dq, 2H).

h) 3-[[1-[2-(1-アダマンチル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン

実施例 1(g) で得られた化合物 (1.6 g, 5.7 mmol) と 1-(ブロモアセチル) アダマンタン (1.54 g, 6 mmol) 及び炭酸カリウム (866 mg, 6.3 mmol) のアセトニトリル (80ml) 溶液を還流下で 2 時間攪拌した。冷却後に水を添加し、混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後に、溶媒を留去し表記化合物を泡状粉末として得た (収率: 定量的)。R_f=0.55 (塩化メチレン/メタノール 9:1)。

i) (R,S)-1-(1-アダマンチル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2 塩酸塩

実施例 1(h) で得られた化合物 (2.9 g, 5.7 mmol) をエタノール (50 ml) とテトラヒドロフラン (30 ml) の混合溶媒に溶解して、水素化ホウ素ナトリウム (1.2 g, 31.5 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した後、溶媒を減圧下に留去し、残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 9:1, R_f = 0.4) で精製して表記化合物のフリー体 2.1 g (収率 80%) を白色

固体として得た。融点 120-123°C。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.22(d, 1 H), 7.17(dd, 1H), 6.74(d, 1 H), 3.78(d, 2H), 3.47(s, 2H), 3.17(dd, 1H), 3.0(d, 1H), 2.80(d, 1H), 2.24(m, 3H), 1.95-1.38(m, 20H).

上記フリー体をエタノールに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た (収率 69%)。融点 >250 °C。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 11.04(m, 2H), 9.61(m, 1H), 8.13(d, 1H), 7.88-7.77(dd, 1H), 7.57(dd, 1H), 5.33(m, 1H), 4.55-4.36(dd, 2H), 3.60-2.90(m, 8H), 2.25-1.48(m, 20H).

元素分析値 (C₂₅H₃₆Cl₃N₃OS + H₂O)

計算値 : C, 54.49%; H, 6.95%; N, 7.63%; Cl, 19.30%; S, 5.82%

実測値 : C, 54.64%; H, 6.95%; N, 7.58%; Cl, 19.45%; S, 5.63%

実施例 2 : 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩 (表 2 の化合物 103)
ヨウ化ナトリウム (200 mg, 1.3 mmol) の存在下、実施例 1(g) で得られた化合物 (1.6 g, 5.7 mmol) と 2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン (984 mg, 5.7 mmol) を用いて、実施例 1(h) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 塩化メチレン/メタノール 9:1, R_f = 0.40) により精製して表記化合物のフリー体 2.1 g (収率 80%) を泡状粉末として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 8.09-8.04(m, 2H), 7.21-7.06(m, 4H), 6.75(d, 1 H), 3.80(d, 2H), 3.70(s, 2H), 2.98-2.93(m, 2H), 2.15-2.06(m, 2H), 2.06-1.96(m, 1H), 1.70-1.65(m, 2H), 1.56-1.45(m, 2H).

上記フリー体をエタノールに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た。融点 240-245°C。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 11.02(m, 2H), 10.06(m, 1H), 8.25-7.76(m, 4H), 7.60(m, 1H), 7.49-7.43(m, 2H), 5.30-4.90(m, 2H), 4.42(m, 2H), 3.35-3.01(m, 4H), 2.19(m, 2H),

1. 80-1. 65 (m, 3H).

実施例 3 : (R,S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2 塩酸塩 (表 2 の化合物 104)

実施例 2 で得られた化合物のフリー体を用いて、実施例 1(i)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 9:1, $R_f = 0.45$) により精製して表記化合物のフリー体を白色固体として得た (収率 75%)。融点 186-188°C。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.34-7.16 (m, 4H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 4.70 (dd, 1H), 3.82 (d, 2H), 3.14 (d, 1H), 2.80 (d, 1H), 2.49-2.34 (m, 3H), 1.99-1.96 (dt, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).

上記フリー体をエタノールに溶解し、4 N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た (収率 83%)。融点 225°C (分解)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 10.95 (m, 2H), 10.05 (m, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.59-7.45 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 6.25 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.60-2.90 (m, 7H), 2.25-1.85 (m, 4H).

元素分析値 ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{FN}_3\text{OS} + \text{H}_2\text{O}$)

計算値 : C, 49.37%; H, 5.3%; N, 8.22%; Cl, 20.8%; F, 3.72%; S, 6.27%

実測値 : C, 49.1%; H, 4.9%; N, 8.1%; Cl, 21.2%; F, 3.6%; S, 6.2%

実施例 4 : 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン・2 塩酸塩 (表 2 の化合物 115)

a) tert-ブチル 4-(6-クロロ-2-ホルミルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

無水酢酸ギ酸 (acetic formic anhydride) は S. Krishnamurthy らの方法

(Tetrahedron Lett., 23(33), pp. 3315-3318, 1982)に従い調製した。無水酢酸 (13.5 g, 130 mmol) 中に 0℃で 98%ギ酸 (7.5 g, 160 mmol)を滴下し、続いて 50-60℃で2時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、テトラヒドロフラン(60ml)を加え、続いて -30℃まで冷却して実施例 1(f)で得られた化合物 (16.7 g, 44 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (80 ml)を滴下した。反応液を -30℃にて 30 分間攪拌した後、酢酸エチルを加え室温に戻し、続いて水を加えて有機層を分配し、得られた有機層を水及び炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し表記化合物 16.2 g(収率 90%)を白色固体として得た。融点 168-170℃。Rf=0.4 (酢酸エチル/ヘキサン 4:6)。

b) tert-ブチル 4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 4(a)で得られた化合物 (12.5 g, 30.5 mmol)をテトラヒドロフラン (45ml) に懸濁し、窒素雰囲気下 0℃でボランジメチルスルフィド溶液 7.5 ml (75 mmol) をゆっくり添加した。添加終了後、反応液を室温に戻して 1.5 時間攪拌し、その後氷冷下にテトラヒドロフラン (120 ml) とメタノール (12ml) の混合溶媒をゆっくり添加した。続いて、反応液を 40℃で 30 分間攪拌し、その後氷冷下 4 N 塩酸/酢酸エチル溶液 9 ml を反応液に加えた。得られた固体を濾過してテトラヒドロフランで洗浄して表記化合物の塩酸塩 8.7 g (収率 66%)を得た。融点 180-182℃。

この化合物のフリー化は、実施例 1(g)に記載の方法により行い表記化合物を白色固体として得た (収率: 定量的)。融点 106-108℃。Rf=0.3 (酢酸エチル/塩化メチレン 2:8)。

¹H-NMR(CDC1₃) : 7.31(d, 1H), 7.16(dd, 1H), 6.74(d, 1H), 4.1(m, 2H), 3.76(d, 2H), 3.07(s, 3H), 2.64(m, 2H), 2.07(m, 1H), 1.64(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.22(dq, 2H)。

c) 4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン
実施例 4(b)で得られた化合物を用いて実施例 1(g)に記載の方法により反応を行い、表記化合物を白色固体として得た (収率 92%)。融点 106-108℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.30 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.75 (d, 2H), 3.06 (m, 5H), 2.54 (dt, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.64 (m, 3H), 1.23 (dq, 2H).

d) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

ヨウ化ナトリウム (675 mg, 4.5 mmol) の存在下、実施例 4(c) で得られた化合物 (5.5 g, 18.6 mmol) と 2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン (3.45 g, 20 mmol) を用いて、実施例 1(h) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 19:1, $R_f = 0.30$) により精製して表記化合物のフリー体 4.0 g (収率 50%) を泡状粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.07 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.17-6.71 (m, 3H), 6.75 (d, 1H), 3.77 (d, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.94 (m, 2H), 2.09 (dt, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.47 (dq, 2H).

上記フリー体をエタノールに溶解し、4 N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た (収率 66%)。融点 228-234°C。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 11.87 (m, 1H), 10.16 (m, 1H), 8.25 (m, 2H), 8.06-7.82 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.56 (m, 2H), 3.60-3.05 (m, 10H), 2.43-1.71 (m, 4H).

元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{FN}_3\text{OS} + 1.3\text{H}_2\text{O}$)

計算値 : C, 50.02%; H, 5.26%; N, 7.95%; Cl, 20.13%; F, 3.59%; S, 6.07%

実測値 : C, 49.73%; H, 4.85%; N, 7.80%; Cl, 20.43%; F, 3.38%; S, 5.79%

実施例 5 : (R,S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩 (表 2 の化合物 116)

実施例 4 で得られた化合物のフリー体を用いて、実施例 1(i) に記載の方法により反応を行い、得られた固体をエタノールで洗浄して表記化合物のフリー体を白色固体として得た (収率 79%)。融点 183-187°C。 $R_f = 0.55$ (塩化メチレン/メ

タノール 9 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.31 (m, 3H), 7.18 (dd, 1H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 4.66 (dd, 1H), 3.80 (d, 2H), 3.07 (d+s, 4H), 2.80 (d, 1H), 2.49-2.26 (m, 3H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.43 (m, 2H).

上記フリー体をエタノール／酢酸エチルに溶解し、4 N塩酸／酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た (収率 78%)。融点 218-232°C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 11.7 (m, 1H), 10.1 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.90-7.43 (m, 4H), 7.17 (m, 2H), 6.25 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.54 (m, 2H), 3.62-2.90 (m, 10H), 2.18-1.78 (m, 4H).

元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{Cl}_3\text{FN}_3\text{OS} + \text{H}_2\text{O}$)

計算値 : C, 50.34%; H, 5.57%; N, 8.00%; Cl, 20.26%; F, 3.62%; S, 6.10%

実測値 : C, 49.94%; H, 5.22%; N, 7.82%; Cl, 20.23%; F, 3.46%; S, 6.03%

実施例 6 : (R, S)-1-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2 塩酸塩

a) 3-[[1-[2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル] メチル]-6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン

実施例 1(g) で得られた化合物 (1.69 g, 6.0 mmol) と 2-ブromo-3', 4'-ジフルオロアセトフェノシ (1.37 g, 6.0 mmol) を用いて、実施例 1(h) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 塩化メチレン／メタノール 19 : 1, $R_f = 0.40$) により精製して表記化合物を油状物として得た (収率 69%)。

b) (R, S)-1-(3, 4-ジフルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2 塩酸塩

実施例 6(a) で得られた化合物を用いて、実施例 1(i) に記載の方法により反応を行い得られた固体をエタノールで洗浄し、表記化合物のフリー体を白色固体として得た (収率 78%)。融点 146-148°C。 $R_f = 0.45$ (塩化メチレン／メタノール 9 :

1)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.23-7.02 (m, 5H), 6.76 (d, 1H), 4.64 (dd, 1H), 3.82 (d, 2H), 3.10 (d, 1H), 2.80 (d, 1H), 2.50-2.28 (m, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.46 (m, 2H).

上記フリー体を酢酸エチルに溶解し、4N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を淡い黄色の固体として得た (収率 83%)。融点 195-197°C。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 11.05 (m, 2H), 10.1 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.89-7.28 (m, 6H), 6.38 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.66-2.96 (m, 7H), 2.16-1.78 (m, 4H).

実施例 7 : (R,S)-1-(3-メトキシフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2 塩酸塩

a) 3-[[1-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン

実施例 1(g) で得られた化合物 (1.69 g, 6.0 mmol) と 2-ブロモ-3'-メトキシアセトフェノン (1.37 g, 6.0 mmol) を用いて、実施例 1(h) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 19:1, $R_f = 0.40$) により精製して表記化合物を油状物として得た (収率 78%)。

b) (R,S)-1-(3-メトキシフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2 塩酸塩

実施例 7(a) で得られた化合物を用いて、実施例 1(i) に記載の方法により反応を行い得られた固体をエタノールで洗浄し、表記化合物のフリー体を白色固体として得た (収率 80%)。融点 156-158°C。 $R_f = 0.4$ (塩化メチレン/メタノール 9:1)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.26-7.16 (m, 3H), 6.94 (m, 2H), 6.75 (m, 2H), 4.67 (dd, 1H), 3.80 (m, 5H), 3.14 (d, 1H), 2.80 (d, 1H), 2.48-2.26 (m, 3H), 1.97 (m, 2H),

1.69 (m, 2H), 1.45 (m, 2H).

上記フリー体を酢酸エチルに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を淡いオレンジ色の固体として得た (収率 83%)。融点 186-188°C。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 11.0 (m, 2H), 10.1 (m, 1H), 8.15 (d, 1H), 7.88-7.76 (m, 2H), 7.30-6.84 (m, 4H), 6.20 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.80-2.95 (m, 10H), 2.16-1.76 (m, 4H).

実施例 8 : (R,S)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩 (表 2 の化合物 110)

a) 3-[[1-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン

実施例 1(g) で得られた化合物 (1.69 g, 6.0 mmol) と 2-ブromo-4'-トリフルオロメチルアセトフェノン (1.6 g, 6.0 mmol) を用いて、実施例 1(h) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 19:1, R_f=0.45) により精製して表記化合物を油状物として得た (収率 56%)。

b) (R,S)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩

実施例 8(a) で得られた化合物を用いて、実施例 1(i) に記載の方法により反応を行い得られた固体をエタノール-ヘキサン (1:1) の混合溶媒で洗浄して表記化合物のフリー体を淡い黄色の固体として得た (収率 78%)。融点 168-170°C。R_f=0.50 (塩化メチレン/メタノール 9:1)。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.58 (d, 2H), 7.48 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 4.74 (dd, 1H), 3.83 (d, 2H), 3.14 (d, 1H), 2.80 (d, 1H), 2.50 (dd, 1H), 2.41-2.29 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.47 (m, 2H).

上記フリー体を酢酸エチルに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記

化合物を白色固体として得た (収率 86%)。融点 202-204°C。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 11.0(m, 2H), 10.15(m, 1H), 8.14(d, 1H), 7.95-7.57(m, 7H), 6.42(m, 1H), 5.32(m, 1H), 4.40(m, 2H), 3.70-2.99(m, 7H), 2.20-1.86(m, 4H)。

元素分析値 (C₂₂H₂₃Cl₃F₃N₃OS+2H₂O)

計算値 : C, 46.90%; H, 4.47%; N, 7.46%; Cl, 18.89%; F, 10.12%; S, 5.69%

実測値 : C, 47.19%; H, 4.56%; N, 7.38%; Cl, 19.51%; F, 9.87%; S, 5.53%

実施例 9 : 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-アセチルイミノベンゾチアゾリン・塩酸塩

a) tert-ブチル 4-(6-クロロ-2-アセチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 1(f) で得られたイミノ化合物 (6.10g, 16 mmol) 及びトリエチルアミン (2.36 ml, 16.5 mmol) を酢酸エチル (80 ml) とテトラヒドロフラン (20 ml) の混合溶媒に溶かし、0 °C で無水酢酸 (1.56ml, 16.5 mmol) を滴下した。滴下終了後、室温で 2 時間攪拌し、続いて水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去し、得られた固体を濾過後、ヘキサン- 酢酸エチル (7 : 3) の混合溶媒で洗浄して表記化合物 6.0 g (収率 88.5%) を白色粉末として得た。R_f=0.7 (塩化メチレン/酢酸エチル 8 : 2)。

b) 4-(6-クロロ-2-アセチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン
実施例 9(a) で得られた化合物を用いて実施例 1(g) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を白色固体として得た (収率 80%)。融点 183-185°C。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.61(d, 1H), 7.39(dd, 1H), 7.20(d, 1H), 4.23(d, 2H), 3.06(m, 2H), 2.54(dt, 2H), 2.33(s, 3H), 2.1(m, 1H), 1.59(m, 3H), 1.37(dq, 2H)。

c) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-アセチルイミノベンゾチアゾリン・塩酸塩

実施例 9(b) で得られた化合物 (1.24g, 3.8 mmol) と 2-ブロモ-4'-フルオロアセトフェノン (825 mg, 3.8 mmol) を用いて、実施例 1(h) に記載の方法により反

応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：塩化メチレン／酢酸エチル 1 : 1, $R_f=0.40$ ）により精製して表記化合物のフリー体（収率 75%）を白色固体として得た。融点 168-170°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.05 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.19-7.09 (m, 3H), 4.25 (d, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.09 (m, 3H), 1.61 (m, 4H).

上記フリー体を塩化メチレン-メタノール (9 : 1) の混合溶媒に溶解し、4 N 塩酸／酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た（収率 80%）。融点 234-242 °C。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 10.10 (m, 1H), 8.28-8.00 (m, 3H), 7.90-7.75 (m, 1H), 7.56-7.38 (m, 3H), 5.03 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.50 (m, 2H), 3.60-3.05 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.10-1.80 (m, 3H).

実施例 10 : (R,S)-1-フェニル-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2 塩酸塩（表 2 の化合物 112）

a) 3-[[1-(2-フェニル-2-オキシエチル)-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン

実施例 1(g) で得られた化合物 (1.69 g, 6.00 mmol) と 2-ブロモアセトフェノン (1.20 g, 6.03 mmol) を用いて、実施例 1(h) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：塩化メチレン／メタノール 19:1）により精製して表記化合物 2.32 g (収率 96.7%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.00 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 3.81 (d, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.17-1.96 (m, 3H), 1.71-1.51 (m, 4H).

b) (R,S)-1-フェニル-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2 塩酸塩

実施例 10(a) で得られた化合物 2.32 g を用いて、実施例 1(i) に記載の方法により還元を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：塩化メチレン

／メタノール 92:8)により精製して表記化合物のフリー体 1.08 g(収率 46.3%)を粘稠オイルとして得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.38-7.16(m, 7H), 6.78(d, 1H), 4.72(dd, 1H), 3.83(d, 2H), 3.19(d, 1H), 2.85(d, 1H), 2.53-2.24(m, 3H), 2.03(m, 2H), 1.70(m, 2H), 1.50(m, 2H).

上記フリー体をエタノールに溶解し、4 N塩酸／酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を 95.5%の収率で白色結晶として得た。融点 188-198°C。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 11.00(m, 2H), 9.99(m, 1 H), 8.14(s, 1H), 7.85-7.31(m, 7H), 6.24(m, 1H), 5.13(m, 1H), 4.36(m, 2H), 3.60-2.77(m, 7H), 2.20-1.71(m, 4H).

実施例 11 : (R,S)-1-(3-フルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩

a) 2-ブロモ-3'-フルオロアセトフェノン

3-フルオロアセトンフェノン (4.15 g, 30.0 mmol)の酢酸 (23 ml)溶液に室温で臭素 (1.65 ml, 32.1 mmol)を滴下し、その後室温で 1.5 時間反応させた。水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 酢酸エチル／ヘキサン 1:40)により精製して表記化合物 4.64 g(収率 71.3%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.79(dd, 1H), 7.70(m, 1H), 7.48(m, 1H), 7.30(m, 1H), 4.43(s, 2H).

b) 3-[[1-[2-(3-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン

実施例 1(g)で得られた化合物 (1.69g, 6.00 mmol)と実施例 11(a)で得られた 2-ブロモ-3'-フルオロアセトフェノン (1.31 g, 6.03 mmol)を用いて、実施例 1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン／メタノール 19:1)により精製して表記化合物の 2.25 g(収

率 89.7%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.80 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.30-7.15 (m, 3H), 6.76 (d, 1H), 3.81 (d, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.17-1.96 (m, 3H), 1.71-1.50 (m, 4H).

c) (R,S)-1-(3-フルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩

実施例 11(b) で得られたケトン体 2.25 g を用いて、実施例 1(i)に記載の方法により還元を行い、表記化合物のフリー体 1.95 g(収率 86.3%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.30-7.00 (m, 5H), 6.95 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.79 (dd, 1H), 3.83 (d, 2H), 3.21 (d, 1H), 2.92 (d, 1H), 2.58-2.34 (m, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).

上記フリー体をエタノールに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を 94.9%の収率で白色結晶として得た。融点 183-191°C。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 11.00 (m, 2H), 10.00 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.87-7.12 (m, 6H), 6.39 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.60-2.77 (m, 7H), 2.20-1.71 (m, 4H).

実施例 12 : (R,S)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩

a) 2-ブromo-4'-トリフルオロメトキシアセトフェノン

4-トリフルオロメトキシアセトフェノン (8.03 g, 39.3 mmol) を用いて実施例 11(a) に記載の方法により表記化合物 8.13 g(収率 73.1%)を白色結晶として得た。

b) 3-[[1-[2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジン-1-イル]メチル]-6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン

実施例 1(g) で得られた化合物 (1.41 g, 5.00 mmol) と実施例 12(a) で得られた 2-ブロモ-4'-トリフルオロメトキシアセトフェノン (1.42 g, 5.02 mmol) を用いて、実施例 1(h) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 97:3) により精製して表記化合物 2.05 g (収率 84.7%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 8.09(d, 2H), 7.29-7.13(m, 4H), 6.76(d, 1H), 3.81(d, 2H), 3.72(s, 2H), 2.96(m, 2H), 2.15-1.95(m, 3H), 1.71-1.44(m, 4H).

c) (R,S)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2 塩酸塩

実施例 12(b) で得られたケトン体 2.05 g を用いて、実施例 1(i) に記載の方法により還元を行い、表記化合物のフリー体 1.81 g (収率 87.8%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.38(d, 2H), 7.27-7.15(m, 4H), 6.77(d, 1H), 4.70(dd, 1H), 3.83(d, 2H), 3.16(d, 1H), 2.83(d, 1H), 2.53-2.24(m, 3H), 2.02(m, 2H), 1.74(m, 2H), 1.59-1.23(m, 2H).

上記フリー体をエタノールに溶解し、4 N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を 96.7% の収率で白色結晶として得た。融点 183-193°C。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 11.00(m, 2H), 10.00(m, 1H), 8.14(s, 1H), 7.87-7.30(m, 6H), 6.36(m, 1H), 5.20(m, 1H), 4.36(m, 2H), 3.60-2.80(m, 7H), 2.25-1.70(m, 4H).

実施例 13 : (R,S)-1-(4-メトキシフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2 塩酸塩

a) 3-[[1-[2-(4-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン

実施例 1(g) で得られた化合物 (1.41 g, 5.00 mmol) と 2-ブロモ-4'-メトキシアセトフェノン (1.15 g, 5.02 mmol) を用いて実施例 1(h) に記載の方法により反

応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：塩化メチレン／メタノール 97:3）により精製して表記化合物 1.96 g（収率 91.2%）を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.01 (d, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (d, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.15-1.95 (m, 3H), 1.71-1.50 (m, 4H).

b) (R,S)-1-(4-メトキシフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩

実施例 13(a) で得られたケトン体 1.96 g を用いて、実施例 1(i)に記載の方法により還元を行い表記化合物のフリー体 0.51 g（収率 25.9%）を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.30-7.15 (m, 4H), 6.85 (d, 2H), 6.77 (d, 1H), 4.66 (dd, 1H), 3.83 (d, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.16 (d, 1H), 2.85 (d, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).

上記フリー体をエタノールに溶解し、4 N塩酸／酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を 95.6% の収率で白色結晶として得た。融点 180-190°C。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 11.00 (m, 2H), 10.00 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.87-7.30 (m, 4H), 7.31 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.70-2.80 (m, 7H), 2.25-1.70 (m, 4H).

実施例 14 : (R,S)-1-(4-メチルフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩（表2の化合物 108）

a) 3-[[1-[2-(4-メチルフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン

実施例 1(g) で得られた化合物 (1.69 g, 6.00 mmol) と 2-ブロモ-4'-メチルアセトフェノン (1.28 g, 6.01 mmol) を用いて実施例 1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：塩化メチレン／メタノール

ール 97:3)により精製して表記化合物 2.20 g(収率 88.6%)を白色結晶として得た。¹H-NMR(CDCl₃) : 7.90(d, 2H), 7.26-7.13(m, 4H), 6.76(d, 1H), 3.80(d, 2H), 3.75(s, 3H), 2.98(m, 2H), 2.41(s, 3H), 2.15-1.95(m, 3H), 1.71-1.50(m, 4H).

b) (R, S)-1-(4-メチルフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩

実施例 14(a) で得られたケトン体 1.04 g を用いて、実施例 1(i)に記載の方法により還元を行い、表記化合物のフリー体 0.84 g(収率 80.5%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.27-7.12(m, 6H), 6.77(d, 1H), 4.67(dd, 1H), 3.83(d, 2H), 3.17(d, 1H), 2.80(d, 1H), 2.46-2.20(m, 3H), 2.33(s, 3H), 2.00(m, 2H), 1.70(m, 2H), 1.50(m, 2H).

上記フリー体をエタノールに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を 94.2% の収率で白色結晶として得た。融点 187-197°C。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 11.00(m, 2H), 10.00(m, 1H), 8.16(s, 1H), 7.87-7.50(m, 2H), 7.40-7.15(m, 4H), 5.09(m, 1H), 4.35(m, 2H), 3.70-2.80(m, 7H), 2.29(s, 3H), 2.25-1.70(m, 4H).

実施例 15 : 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-2-イミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

a) 2-トリフルオロアセチルアミノベンゾチアゾール

実施例 1(d)に記載の方法により、2-アミノベンゾチアゾール (7.51 g, 50.0 mmol) から出発して表記化合物 11.5 g(収率 93.4%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) : 7.75(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.47(m, 1H), 7.36(m, 1H).

b) tert-ブチル 4-(2-トリフルオロアセチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 15(a) で得られたアミド体 493 mg を用いて実施例 1(e)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 410 mg(収率 46.2%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.78 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 4.39 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.60-1.26 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

c) tert-ブチル 4-(2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 15(b) で得られた結晶 410 mg を用いて実施例 1(f) に記載の方法により反応を行い、表記化合物 330 mg (収率: 定量的) を泡状粉末として得た。Rf=0.1 (酢酸エチル/ヘキサン 1:2)。

d) 4-(2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン

実施例 15(c) で得られた粉末 330 mg を用いて実施例 1(g) に記載の方法により反応を行い、表記化合物 210 mg (収率 91.8%) を泡状粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.23 (m, 2H), 6.99 (dt, 1H), 6.86 (d, 1H), 3.82 (d, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.75-1.23 (m, 5H).

e) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-2-イミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

実施例 15(d) で得られた化合物 210 mg と 2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン 150 mg を用いて実施例 1(h) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 97:3) により精製して表記化合物のフリー体 230 mg (収率 70.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.06 (m, 2H), 7.26-7.08 (m, 4H), 6.99 (dt, 1H), 6.86 (d, 1H), 3.84 (d, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.16-2.00 (m, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).

上記フリー体をエタノールに溶解し、4N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を 91.3% の収率で白色結晶として得た。融点 185-195°C。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 11.00 (m, 2H), 10.13 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07-7.40 (m, 7H), 5.32-5.02 (m, 2H), 4.53-4.42 (m, 2H), 3.70-3.00 (m, 4H), 2.50-1.60 (m, 5H).

実施例 16 : 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]

メチル]-6-メトキシ-2-イミノベンゾチアゾリン・2 塩酸塩

a) 6-メトキシ-2-トリフルオロアセチルアミノベンゾチアゾール

実施例 1(d)に記載の方法により、6-メトキシ-2-アミノベンゾチアゾール (7.21 g, 40.0 mmol) から出発して表記化合物 8.75 g (収率 79%) を白色結晶として得た。

b) tert-ブチル 4-(6-メトキシ-2-トリフルオロアセチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 16(a) で得られたアミド体 8.75 g を用いて実施例 1(e)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 5.70 g (収率 38%) を白色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.35(d, 1H), 7.26(d, 1H), 7.12(dd, 1H), 4.40-4.30(m, 2H), 4.20-4.05(m, 2H), 3.89(s, 3H), 2.66(t, 2H), 2.22-2.10(m, 1H), 1.70-1.32(m, 4H), 1.46(s, 9H).

c) tert-ブチル 4-(6-メトキシ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 16(b) で得られた結晶 5.70 g を用いて実施例 1(f)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 4.52 g (収率: 定量的) を泡状粉末として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 6.85(d, 1H), 6.76-6.71(m, 2H), 4.20-4.05(m, 2H), 3.85-3.68(m, 2H), 3.78(s, 3H), 2.65(t, 2H), 2.20-2.08(m, 1H), 1.72-1.60(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.40-1.21(m, 2H).

d) 4-(6-メトキシ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン

実施例 16(c) で得られた粉末 4.52 g を用いて実施例 1(g)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 3.10 g (収率 94%) を泡状粉末として得た。

e) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-メトキシ-2-イミノベンゾチアゾリン・2 塩酸塩

実施例 16(d) で得られた化合物 555 mg と 2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン 362 mg を用いて実施例 1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: 塩化メチレン/メタノール 97:3)により精製して

表記化合物のフリー体 778 mg (収率 94%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 8.15-8.03 (m, 2H), 7.10 (t, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.76-6.70 (m, 2H), 3.86-3.74 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.16-1.98 (m, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.58-1.45 (m, 2H).

上記フリー体 327 mg をエタノールに溶解し、4 N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩 278 mg (収率 72%) 得た。融点 207-212°C。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 10.67 (m, 2H), 10.07 (m, 1H), 8.27-8.04 (m, 2H), 7.78-7.68 (m, 2H), 7.47 (t, 2H), 7.14 (m, 1H), 5.29-4.80 (m, 2H), 4.46-4.35 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.51-3.34 (m, 2H), 3.34-2.85 (m, 2H), 2.49-1.57 (m, 5H).

実施例 17 : (R,S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-メトキシ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2 塩酸塩

実施例 16(e) で得られたケトンのフリー体 465 mg を用いて、実施例 1 (i) に記載の方法により還元を行い表記化合物のフリー体 417 mg (収率 90%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 7.35-7.28 (m, 2H), 7.00 (t, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.78-6.75 (m, 2H), 4.67 (dd, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.45-2.20 (m, 3H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.55-1.41 (m, 2H).

上記フリー体をエタノールに溶解し、4 N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩 400 mg (収率 82%) を得た。融点 268-272 °C

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 10.54 (m, 2H), 10.02 (m, 1H), 7.74-7.25 (m, 4H), 7.25-7.10 (m, 3H), 6.28 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.62-2.49 (m, 6H), 2.48-1.70 (m, 5H).

実施例 18 : 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-メチル-2-イミノベンゾチアゾリン・2 塩酸塩

a) 6-メチル-2-トリフルオロアセチルアミノベンゾチアゾール

実施例 1(d) に記載の方法により、6-メチル-2-アミノベンゾチアゾール 4.93 g

から出発して表記化合物 2.16 g(収率 28%)を白色結晶として得た。

b) tert-ブチル 4-(6-メチル-2-トリフルオロアセチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 18(a) で得られたアミド体 1.98 g を用いて実施例 1(e)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 2.32 g(収率 68%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.57(s, 1H), 7.38-7.30(m, 2H), 4.40-4.32(m, 2H), 4.14-4.06(m, 2H), 2.66(t, 2H), 2.49(s, 3H), 2.17(m, 1H), 1.61-1.33(m, 4H), 1.46(s, 9H).

c) tert-ブチル 4-(6-メチル-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 18(b) で得られた結晶 2.32 g を用いて実施例 1(f)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 1.83 g(収率: 定量的)を泡状粉末として得た。

d) 4-(6-メチル-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン

実施例 18(c) で得られた粉末 1.83 g を用いて実施例 1(g)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 1.69 g(収率: 定量的)を泡状粉末として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.06-6.95(m, 2H), 6.74(d, 1H), 3.78(m, 2H), 2.55(t, 2H), 2.32(s, 3H), 2.09(m, 1H), 1.34(m, 2H), 1.26(m, 2H).

e) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-メチル-2-イミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

実施例 18(d) で得られた化合物 1.69 g と 2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン 897 mg を用いて実施例 1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: 塩化メチレン/メタノール 97:3)により精製して表記化合物のフリー体 1.92 g(収率 95%)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 8.10-8.05(m, 2H), 7.13-6.96(m, 3H), 6.73(d, 2H), 3.80(d, 2H), 3.68(s, 2H), 2.94(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.18-2.00(m, 3H), 1.74-1.50(m, 4H).

上記フリー体 993 mg をエタノールに溶解し、4N 塩酸/酢酸エチル溶液を加

えて表記塩酸塩 654 mg (収率 56%)を得た。融点 215-222°C。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 10.80(m, 2H), 10.09(m, 1H), 8.28-8.03(m, 2H), 7.80-7.64(m, 2H), 7.47(t, 2H), 7.37(m, 1H), 5.29-4.97(m, 2H), 4.58-4.40(m, 2H), 3.56-3.28(m, 2H), 3.28-2.96(m, 2H), 2.39(s, 3H), 2.37-1.60(m, 5H).

実施例 19 : 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-フルオロ-2-イミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩 (表 2 の化合物 127)

a) 6-フルオロ-2-トリフルオロアセチルアミノベンゾチアゾール

実施例 1(d)に記載の方法により、6-フルオロ-2-アミノベンゾチアゾール 5.05 g から出発して表記化合物 3.65 g (収率 46%)を白色結晶として得た。

b) tert-ブチル 4-(6-フルオロ-2-トリフルオロアセチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 19(a) で得られたアミド体 980 mg を用いて実施例 1(e)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 1.06 g (収率 62%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.50(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.29(m, 1H), 4.39-4.36(m, 2H), 4.15-4.06(m, 2H), 2.67(t, 2H), 2.16(m, 1H), 1.70-1.52(m, 2H), 1.42-1.30(m, 2H), 1.46(s, 9H).

c) tert-ブチル 4-(6-フルオロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 19(b) で得られた結晶 1.06 g を用いて実施例 1(f)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 841 mg (収率 : 定量的) を泡状粉末として得た。

d) 4-(6-フルオロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン

実施例 19(c)で得られた粉末 841 mg を用いて実施例 1(g)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 570 mg (収率 94%)を泡状粉末として得た。

e) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-フルオロ-2-イミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

実施例 19(d)で得られた化合物 570 mg と 2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン

371 mg を用いて実施例 1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：塩化メチレン／メタノール 97:3）により精製して表記化合物のフリー体 803 mg（収率 93%）を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 8.12-8.04(m, 2H), 7.12-7.00(m, 2H), 7.00-6.70(m, 2H), 6.75(m, 1H), 3.85-3.76(m, 2H), 3.69(s, 2H), 2.95(m, 2H), 2.10(t, 2H), 2.00(m, 1H), 1.71-1.45(m, 4H).

上記フリー体 400 mg をエタノールに溶解し、4 N 塩酸／酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩 116 mg（収率 25%）を得た。融点 217-221℃。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 10.86(m, 2H), 10.05(m, 1H), 8.25(m, 2H), 7.96-7.78(m, 2H), 7.47(m, 3H), 5.27-4.96(m, 2H), 4.48-4.36(m, 2H), 3.51(m, 2H), 3.31-2.95(m, 2H), 2.29-2.17(m, 2H), 2.09-1.65(m, 3H).

実施例 20 : 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-トリフルオロメトキシ-2-イミノベンゾチアゾリン・2 塩酸塩

a) 6-トリフルオロメトキシ-2-トリフルオロアセチルアミノベンゾチアゾール実施例 1(d)に記載の方法により、6-トリフルオロメトキシ-2-アミノベンゾチアゾール 4.89 g から出発して表記化合物 3.57 g（収率 52%）を白色結晶として得た。

b) tert-ブチル 4-(6-トリフルオロメトキシ-2-トリフルオロアセチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 20(a) で得られたアミド体 2.0 g を用いて実施例 1(e)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 1.64 g（収率 51%）を白色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.67(m, 1H), 7.48-7.40(m, 2H), 4.39(m, 2H), 4.16-4.05(m, 2H), 2.67(t, 2H), 2.17(m, 1H), 1.61(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.45-1.23(s, 9H).

c) tert-ブチル 4-(6-トリフルオロメトキシ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 20(b) で得られた結晶 1.64 g を用いて実施例 1(f)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 1.34 g（収率：定量的）を泡状粉末として得た。

d) 4-(6-トリフルオロメトキシ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン

実施例 20(c) で得られた粉末 1.34 g を用いて実施例 1(g) に記載の方法により反応を行い、表記化合物 1.03 g (収率: 定量的) を泡状粉末として得た。

e) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-トリフルオロメトキシ-2-イミノベンゾチアゾリン・2 塩酸塩

実施例 20(d) で得られた化合物 1.03 g と 2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン 537 mg を用いて実施例 1(h) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 97:3) により精製をして表記化合物のフリー体 965 mg (収率 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.09-8.03 (m, 2H), 7.14-7.05 (m, 4H), 6.80 (d, 1H), 3.83 (d, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.00-2.95 (m, 2H), 2.13 (t, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.60-1.47 (m, 2H).

上記フリー体 247 mg をエタノールに溶解し、4 N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩 180 mg (収率 63%) を得た。融点 202-206°C。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 11.07 (m, 2H), 10.04 (m, 1H), 8.26-7.85 (m, 4H), 7.60 (m, 1H), 7.47 (t, 2H), 5.29-4.96 (m, 2H), 4.51-4.35 (m, 2H), 3.55-2.95 (m, 4H), 2.30-2.15 (m, 2H), 1.98-1.63 (m, 3H).

実施例 21 : 3-[[1-[2-(4-アミノスルホニルフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン・2 塩酸塩

a) 2-ブロモ-4'-アミノスルホニルアセトフェノン

4-アミノスルホニルアセトフェノン (4.97 g, 25 mmol) を用いて実施例 11(a) に記載の方法により表記化合物 3.9 g (収率 57%) を淡い黄色の固体として得た。融点 146-149°C。

b) 3-[[1-[2-(4-アミノスルホニルフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン・2 塩酸塩

実施例 4 (c) で得られた化合物 (1.69 g, 5.7 mmol) と実施例 21(a) で得られた 2-ブロモ-4'-アミノスルホニルアセトフェノン (1.6 g, 7.0 mmol) を用いて実施例 1(h) に記載の方法により反応を行い、表記化合物のフリー体 2.2 g (収率 77%) をピンク色の固体として得た。融点 178-180°C。Rf=0.25 (塩化メチレン/酢酸エチル/メタノール 10:9:1)。

¹H-NMR (CDCl₃+DMSO-d₆) : 8.1 (d, 2H), 8.01 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.87 (m, 2H), 6.80 (d, 1H), 3.78 (d, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.92 (d, 2H), 2.1 (dt, 2H), 2.0 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.42 (m, 2H)。

上記フリー体をエタノール/ジエチルエーテルに溶解し、4 N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を白色固体として得た (収率 40%)。融点 224-227°C。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 11.8 (m, 1H), 10.15 (m, 1H), 8.36-7.62 (m, 9H), 5.37 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.54 (m, 2H), 3.59-3.06 (m, 8H), 2.50-1.85 (m, 4H)。

実施例 22 : (R, S)-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2 塩酸塩
a) 2, 4- ジフルオロフェニルオキシラン

2-クロロ-2', 4'-ジフルオロアセトフェノン (2.26 g, 11.9 mmol) をイソプロピルアルコール 10 ml に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (0.3 g, 8 mmol) を添加した。室温で 2 時間攪拌後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え 60°C にて更に 2 時間攪拌した。冷却後反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン) で精製して表記化合物 890 mg (収率 48%) を油状物として得た。Rf=0.85 (ヘキサン/酢酸エチル 9:1)

b) (R, S)-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2 塩酸塩

実施例 4(c) で得られた化合物 (1.48 g, 5.0 mmol) と実施例 22(a) で得られた 2, 4-ジフルオロフェニルオキシラン (790 mg, 5.0 mmol) のエタノール溶液 (30ml)

を8時間加熱還流した。冷却後溶媒を留去し、得られた固体をエタノールで洗浄して表記化合物のフリー体 1.57 g (収率 69%) を白色固体として得た。融点 161-163°C。Rf=0.3 (塩化メチレン/メタノール 19:1)。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.53(q, 1H), 7.32(d, 1H), 7.16(dd, 1H), 6.87(dt, 1H), 6.75(m, 2H), 4.95(dd, 1H), 3.79(d, 2H), 3.12(d, 1H), 3.08(s, 3H), 2.79(d, 1H), 2.58(dd, 1H), 2.30(m, 2H), 2.0(m, 2H), 1.67(m, 2H), 1.43(dq, 2H)。

上記フリー体をエタノール/ジエチルエーテルに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を白色固体として得た。融点 233-244°C。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 11.7(m, 1H), 10.1(m, 1H), 8.20-6.80(m, 6H), 6.30(m, 1H), 5.35(m, 1H), 4.47(m, 2H), 3.64-2.7(m, 8H), 2.30-1.60(m, 6H)。

実施例 23 : 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-2-イミノ-6-トリフルオロメチルベンゾチアゾリン・2塩酸塩 (表2の化合物 151)

a) 6-トリフルオロメチル-2-トリフルオロアセチルアミノベンゾチアゾール

実施例 1(d)に記載の方法により、2-アミノ-6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール (6.54 g, 30 mmol) から出発して表記化合物 7.4 g (収率 78%) を白色結晶として得た。融点 200-202°C。

b) tert-ブチル 4-(6-トリフルオロメチル-2-トリフルオロアセチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 23(a) で得られたアミド体 (6.28 g, 20 mmol) を用いて実施例 1(e)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/ヘキサン/酢酸エチル 5:4:1) により精製をして表記化合物を白色結晶として得た (収率 42%)。融点 136-137°C。

c) tert-ブチル 4-(6-トリフルオロメチル-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 23(b) で得られた化合物 (4.2 g, 8 mmol) を用いて実施例 1(f)に記載の

方法により反応を行い、表記化合物を泡状粉末として得た。Rf=0.2 (ヘキサン／酢酸エチル 7:3)。

d) 4-(6-トリフルオロメチル-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン

実施例 23(c) で得られた粉末を用いて実施例 1(g)に記載の方法により反応を行い、表記化合物を白色固体として得た (収率 87%)。融点 110-112°C。

¹H-NMR(CDC1₃) : 7.47(m, 2H), 7.0(m, 1H), 6.90(d, 1H), 3.84(d, 2H), 3.1(d, 2H), 2.59(dt, 2H), 2.08(m, 1H), 1.66(m, 3H), 1.25(dq, 2H).

e) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-2-イミノ-6-トリフルオロメチルベンゾチアゾリン・2 塩酸塩

実施例 23(d) で得られた化合物 (2.1 g, 6.7 mmol) と 2-ブromo-4'-フルオロアセトフェノン (1.45 g, 6.7 mmol) を用いて実施例 1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン／酢酸エチル／メタノール 5:4.7:0.3)により精製をして表記化合物のフリー体 2.2 g (収率 72%)を淡い黄色の泡状粉末として得た。

¹H-NMR(CDC1₃) : 8.08(m, 2H), 7.48(s+d, 2H), 7.12(m, 2H), 6.90(d, 1H), 3.86(d, 2H), 3.72(s, 2H), 2.98(d, 2H), 2.1(dt, 2H), 2.0(m, 1H), 1.70(m, 2H), 1.53(dq, 2H).

上記フリー体をエタノール／ジエチルエーテルに溶解し、4 N塩酸／酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を白色固体として得た (収率 77%)。融点 213-221°C。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 11.4(m, 2H), 10.1(m, 1H), 8.49(s, 1H), 8.30-7.87(m, 4H), 7.42(m, 2H), 5.33(m, 1H), 5.03(m, 1H), 4.54(m, 2H), 3.59-3.05(m, 5H), 2.48-1.74(m, 4H).

実施例 24 : 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル) イミノベンゾチアゾリン・2 塩酸塩

a) 6-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル) アミノベンゾチアゾール

水素化アルミニウムリチウム (2.65 g, 60 mmol) のテトラヒドロフラン懸濁液 (150 ml) に、実施例 1(d) で得られた 6-クロロ-2-トリフルオロアセチルアミノベンゾチアゾール (14.02 g, 50 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (150 ml) を室温で滴下し、その後 12 時間攪拌した。氷冷後、反応液に水 (2.7 ml)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.7 ml)、水 (7 ml) を順次加え、その後有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル 9:1) により精製をして表記化合物 5.1 g (収率 38%) を白色固体として得た。融点 147-148°C。

b) tert-ブチル 4-[6-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル) イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル] ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 24(a) で得られた化合物を用いて実施例 1(e) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル/塩化メチレン 5:1:4) により精製をして表記化合物をオレンジ色の固体として得た (収率: 21%)。融点 104°C。

c) 4-[6-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル) イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル] ピペリジン

実施例 24(b) で得られた化合物を用いて実施例 1(g) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を淡いオレンジ色の粉末として得た (収率 78%)。融点 80-82°C
¹H-NMR(CDCl₃): 7.34(d, 1H), 7.20(dd, 1H), 6.83(d, 1H), 3.85(d, 2H), 3.68(q, 2H), 3.06(d, 2H), 2.57(dt, 2H), 2.01(m, 2H), 1.62(m, 2H), 1.28(dq, 2H)。

d) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル] メチル]-6-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル) イミノベンゾチアゾリン・2 塩酸塩
実施例 24(c) で得られた化合物 (370 mg, 1.7 mmol) と 2-ブロモ-4'-フルオロアセトフェノン (350 mg, 1.6 mmol) を用いて実施例 1(h) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/酢酸エチル 8:2) により精製をして表記化合物のフリー体 300 mg (収率 37%) を油

状物として得た。

¹H-NMR(CDC1₃) : 8.07(m, 2H), 7.34(d, 1H), 7.22(dd, 1H), 7.11(m, 2H), 6.83(d, 1H), 3.87(d, 2H), 3.72(s, 2H), 3.64(q, 2H), 2.95(d, 2H), 2.13(dt, 2H), 1.92(m, 1H), 1.66(m, 2H), 1.53(dq, 2H).

上記フリー体を酢酸エチルに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩をオレンジ色の固体として得た (収率 87%)。融点 125-142°C。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 10.1(m, 1H), 9.0-8.6(m, 1H), 8.30-7.82(m, 3H), 7.48-7.34(m, 4H), 5.18-5.02(m, 2H), 4.19-3.02(m, 7H), 2.15-1.76(m, 6H).

実施例 25 : 3-[[1-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシイミノエチル]-4-ピペリジンニル]メチル]-6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

a) 2-クロロ-2',4'-ジフルオロアセトフェノン・オキシム

2-クロロ-2',4'-ジフルオロアセトフェノン (3.51 g, 18.4 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.40 g, 20.1 mmol)、酢酸ナトリウム (1.70 g, 20.7 mmol)をエタノール (30ml) に溶解し、氷冷下で1時間、続いて室温で24時間攪拌した。その後減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し表記化合物 3.76 g(収率 99%)を得た。

¹H-NMR(CDC1₃) : 8.73(s, 1H), 7.55-7.47(m, 1H), 6.97-6.85(m, 1H), 4.62(s, 2H).

b) 3-[[1-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシイミノエチル]-4-ピペリジンニル]メチル]-6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

ヨウ化ナトリウムの存在下、実施例 4(c)で得られた化合物 (1.61 g, 5.44 mmol)と実施例 25(a) で得られた 2-クロロ-2',4'-ジフルオロアセトフェノン・オキシム (1.50 g, 7.30 mmol)を用いて、実施例 1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液:塩化メチレン/メタノール 50:1)により精製をして表記化合物のフリー体 2.05 g(収率 81%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 9.23 (s, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 7.14 (dd, 1H), 6.94-6.74 (m, 3H), 3.73 (d, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.86 (d, 2H), 2.00-1.89 (m, 3H), 1.62-1.56 (m, 2H), 1.35-1.22 (m, 2H).

上記フリー体を酢酸エチルに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を白色固体として得た (収率 88.5%)。融点 230°C (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 12.1 (1H), 11.8 (1H), 10.3 (1H), 8.25 (s, 1H), 7.76-7.18 (m, 5H), 4.49 (m, 4H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.93-2.89 (m, 2H), 2.12-1.68 (m, 5H).

実施例 26 : 3-[[1-[(6-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル) メチル]-4-ピペリジニル] メチル]-6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン・2 塩酸塩

実施例 25(b) で得られた化合物のフリー体 (1.12 g, 2.41 mmol) のメタノール (60 ml) 溶液にナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (0.54 ml, 2.66 mmol) を加え 60°C で 22 時間攪拌した。その後減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し表記化合物のフリー体 845 mg (収率 79.0%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.92-7.87 (m, 1H), 7.32-7.03 (m, 4H), 6.75 (d, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.78 (d, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.89 (d, 2H), 2.11-2.02 (m, 2H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.66-1.61 (m, 2H), 1.48-1.38 (m, 2H).

上記フリー体を酢酸エチルに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を白色固体として得た (収率 92.0%)。融点 178-183°C (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 11.7-11.4 (m, 2H), 8.32-8.25 (m, 2H), 7.86-7.63 (m, 3H), 7.44-7.38 (m, 1H), 3.58 (d, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.13-1.77 (m, 5H).

実施例 27 : (R)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2 塩酸塩

a) 2-クロロ-1-(4-フルオロフェニル) エタノール

2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン (25 g, 145 mmol) をメタノール (250 ml) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (3.78 g, 100 mmol) を添加した。反応混合物を室温 5 時間攪拌した後、溶媒を減圧下に留去し、残渣に水を加えて塩化メチレンで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン) で精製して表記化合物 18.5 g (収率 73%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.35 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 4.88 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.70 (s, 1H).

b) (R)-(-)-2-クロロ-(4-フルオロフェニル) エタノール、及び (S)-(+)-2-クロロ-(4-フルオロフェニル) エタノール・アセテート

表題の化合物を Tetrahedron Asymmetry, 2, pp.113 (1991) に記載の方法に従って合成した。すなわち、実施例 27(a) で得られた化合物 (1.0 g, 5.73 mmol) をジエチルエーテル (15ml) に溶解した後、酢酸イソプロペニル (2.2 ml, 20 mmol)、リパーゼ PS (Amano, immobilized Lipase PS on diatomite, 2.0 g) を加え室温で 24 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し濾液を濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1) で精製し、(R)-(-)-2-クロロ-(4-フルオロフェニル) エタノール 393 mg (収率 39%)、(S)-(+)-2-クロロ-(4-フルオロフェニル) エタノール・アセテート 511 mg (収率 41%) をそれぞれ無色油状物質として得た。

(R)-(-)-2-クロロ-(4-フルオロフェニル) エタノール

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.35 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 4.88 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.70 (s, 1H).

>99% e. e. (HPLC: ダイセル CHIRALCEL OJ, UV 254 nm, ヘキサン/エタノール=95/5)

(S)-(+)-2-クロロ-(4-フルオロフェニル) エタノール・アセテート

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.35 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 5.93 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 2.13 (s, 3H).

97% e. e. (HPLC: ダイセル CHIRALCEL OJ, UV 254 nm, ヘキサン/エタノール=95/5)

c) (R)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2 塩酸塩

実施例 27(b) で得られた(R)-(-)-2-クロロ-(4-フルオロフェニル) エタノール (340 mg, 1.95 mmol) をエタノール (10ml) に溶解し、実施例 4(c) で得られた 4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン (577 mg, 1.95 mmol) と、炭酸カリウム (270 mg, 1.95 mmol) を加え、60℃で4時間攪拌した。析出した固体を濾取し、エタノールで洗浄した。得られた固体をエタノール-水 (1:1, 20 ml) 中、60℃で1時間懸洗を行った後濾取しエタノールで洗浄し、表記化合物のフリー体 534 mg (収率 63%) を白色固体として得た。融点 211-212℃
¹H-NMR(CDCl₃) : 7.31(m, 3H), 7.18(dd, 1H), 7.01(m, 2H), 6.77(d, 1H), 4.67(dd, 1H), 3.80(d, 2H), 3.12(d, 1H), 3.08(s, 3H), 2.81(d, 1H), 2.44(m, 2H), 2.27(m, 1H), 1.98(m, 2H), 1.67(m, 2H), 1.43(m, 2H).

上記フリー体を酢酸エチルに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物 508 mg を白色固体として得た (収率 96%)。融点 220-223℃
¹H-NMR(DMSO-d₆) : 11.7(m, 1H), 10.1(m, 1H), 8.25(s, 1H), 7.90-7.43(m, 4H), 7.17(m, 2H), 6.25(m, 1H), 5.15(m, 1H), 4.54(m, 2H), 3.62-2.90(m, 10H), 2.18-1.78(m, 4H).

99% e.e. (HPLC: 信和化工 ULTRON ES-PhCD, UV 254 nm, 20mM KH₂PO₄ (pH3.0)/CH₃CN=60/40)

実施例 28 : (S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2塩酸塩

(a) (S)-4-フルオロスチレンオキサイド

実施例 27(b) で得られた(S)-(+)-2-クロロ-(4-フルオロフェニル) エタノール・アセテート (565 mg, 2.61mmol) をメタノール (10 ml)、水 (5 ml) に溶解し、炭酸水素ナトリウム (500 mg) を添加した。反応混合物を 60℃で1時間攪拌した後、溶媒を減圧下に留去し、残渣に水を加えて塩化メチレンで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し表記化合物の 300 mg (収率 83%) を無色油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.25(m, 2H), 7.04(m, 2H), 3.85(t, 1H), 3.14(m, 1H), 2.70(s, 1H).

(b) (S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2 塩酸塩

実施例 28(a) で得られた化合物 (300 mg, 2.17 mmol) をエタノール (10 ml) に溶解し、実施例 4(c) で得られた 4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン (642 mg, 2.17 mmol) を加え、60°C で 4 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、エタノールで洗浄した。得られた固体をエタノール-水 (1:1, 10 ml) 中、60°C で 1 時間懸洗を行った後濾取しエタノールで洗浄し、表記化合物のフリー体 438 mg (収率 47%) を白色固体として得た。融点 211-212°C

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.31(m, 3H), 7.18(dd, 1H), 7.01(m, 2H), 6.77(d, 1H), 4.67(dd, 1H), 3.80(d, 2H), 3.12(d, 1H), 3.08(s, 3H), 2.81(d, 1H), 2.44(m, 2H), 2.27(m, 1H), 1.98(m, 2H), 1.67(m, 2H), 1.43(m, 2H).

上記フリー体を酢酸エチルに溶解し、4 N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物 423 mg を白色固体として得た (収率 95%)。融点 227-230°C

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 11.7(m, 1H), 10.1(m, 1H), 8.25(s, 1H), 7.90-7.43(m, 4H), 7.17(m, 2H), 6.25(m, 1H), 5.15(m, 1H), 4.54(m, 2H), 3.62-2.90(m, 10H), 2.18-1.78(m, 4H).

99% e.e. (HPLC: 信和化工 ULTRON ES-PhCD, UV 254 nm, 20mM KH₂PO₄ (pH3.0)/CH₃CN=60/40)

実施例 29 : 3-[4-[N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-N-メチルアミノ]ブチル]-6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン・2 塩酸塩 (表 1 の化合物 13)

a) 4-(N-tert-ブチルオキシカルボニル-N-メチルアミノ) 酪酸

4-メチルアミノ酪酸・塩酸塩 (30 g, 200 mmol) を用いて、実施例 1(a) に記載の方法により反応を行い、表記化合物 44.08 g (定量的) を油状物質として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 3.28(t, 2H), 2.85(s, 3H), 2.36(t, 2H), 1.85(m, 2H), 1.45(s, 9H).

b) 4-(N-tert-ブチルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)ブタノール

実施例 29(a) で得られた化合物 42.4 g を用いて、実施例 1(b) に記載の方法に従って表記化合物 33.1 g (収率 83%) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.67 (t, 2H), 3.24 (t, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.60-1.54 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

c) 4-(N-tert-ブチルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)ブタノール メタンスルホネート

実施例 29(b) で得られた化合物 33.1 g を用いて、実施例 1(c) に記載の方法により反応を行い、表記化合物 40.9 g (収率 89%) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 4.26 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.78-1.55 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

d) 3-[4-(N-tert-ブチルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)ブチル]-6-クロロ-2-トリフルオロアセチルイミノベンゾチアゾリン

実施例 29(c) で得られた化合物 4.3 g と、実施例 1(d) で得られた化合物 4.3 g を用いて、実施例 1(e) に記載の方法に従って反応を行い酢酸エチルーヘキサン中で結晶化を行い表記化合物 3.98 g (収率 56%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.76 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 4.53 (t, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.84 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)

e) 3-[4-(N-tert-ブチルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)ブチル]-6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン

実施例 29(d) で得られた化合物 3.94 g を用いて、実施例 1(f) に記載の方法に従って表記化合物 3.30 g を油状物質として得た (収率: 定量的)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.22 (m, 2H), 6.83 (m, 1H), 3.95 (t, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 1.67 (m, 4H), 1.45 (s, 9H).

f) 3-[4-(N-tert-ブチルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)ブチル]-6-クロロ-2-ホルミルイミノベンゾチアゾリン

実施例 29(e) で得られた化合物 3.13 g を用いて、実施例 4(a) に記載の方法に

より反応を行い、表記化合物 3.44 g を油状物質として得た (収率: 定量的)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 9.05 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 4.43 (t, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

g) 3-[4-(N-tert-ブチルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)ブチル]-6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン

実施例 29(f) で得られた化合物を用いて、実施例 4(b) に記載の方法に従って、表記化合物を得た (収率 32%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.32 (m, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.82 (m, 1H), 3.91 (t, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.65 (m, 4H), 1.44 (s, 9H).

h) 3-(4-メチルアミノブチル)-6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン

実施例 29(g) で得られた化合物を用いて、実施例 1(g) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を油状物質として得た (収率 91%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.32 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 3.90 (t, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.61 (t, 2H), 2.42 (t, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.76-1.53 (m, 4H).

i) 3-[4-[N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-N-メチルアミノ]ブチル]-6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン・2 塩酸塩

実施例 29(h) で得られた化合物 723 mg と 2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン 440 mg を用いて、実施例 1(h) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 50:1) により精製して表記化合物のフリー体 815 mg (収率 76%) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.02 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.13 (m, 3H), 6.77 (d, 1H), 3.90 (t, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.52 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.76-1.54 (m, 4H).

上記化合物を酢酸エチルに溶解し、4N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た (収率 83%)。 融点 142-152°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 11.66 (bs, 1H), 10.09 (bs, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 5.08 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.76 (m, 2H).

実施例 30 : (R, S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[[N-[4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イル)ブチル]-N-メチル]アミノ]エタノール・2 塩酸塩(表 1 の化合物 14)

実施例 29 で得られた化合物のフリー体 385 mg を用いて、実施例 1(i)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液: 塩化メチレン/メタノール 50:1)により精製して表記化合物のフリー体 163 mg(収率 42%)を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.33(m, 3H), 7.26(dd, 1H), 7.02(m, 2H), 6.77(d, 1H), 4.66(m, 1H), 3.93(t, 2H), 3.08(s, 3H), 2.57(m, 1H), 2.41(m, 3H), 2.32(s, 3H), 1.84-1.55(m, 4H).

上記化合物を酢酸エチルに溶解し、4N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た(収率 42%)。融点 149-155°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 11.67(bs, 1H), 9.80(m, 1H), 8.24(bs, 1H), 7.79(m, 1H), 7.66(m, 1H), 7.51(m, 2H), 7.22(m, 2H), 6.30(bs, 1H), 5.15(m, 1H), 4.44(m, 2H), 3.61(m, 2H), 3.21(m, 2H), 3.12(s, 3H), 2.87(s, 3H), 1.98-1.70(m, 4H).

実施例 31 : 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-ブロモ-2-オキシベンゾチアゾリン・塩酸塩(表 2 の化合物 175)

a) tert-ブチル 4-(6-ブロモ-2-オキシベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

6-ブロモ-2-オキシベンゾチアゾリン(1.50 g, 6.52 mmol)をジメチルイミダゾリジノン 16 mL 中に溶解し、ジメチルイミダゾリジノン 3 mL 中に懸濁した NaH(オイル中 60%含有物, 287 mg, 7.17 mmol)に滴下した。反応混合物を窒素雰囲気下に室温で 1 時間攪拌し、その後、実施例 1(c)で得られたメタンスルホネート(1.91 g, 6.51 mmol)及びヨウ化ナトリウム(977 mg, 6.52 mmol)を添加し、反応液を 80°C で 2.5 時間加熱攪拌した。室温に冷却後、反応液を水に注ぎ、

析出した固体を濾過し、水で洗浄して表記化合物 2.4 g (収率 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.57(d, 1H), 7.43(dd, 1H), 6.90(d, 1H), 4.11(m, 2H), 3.80(m, 2H), 2.64(t, 2H), 2.01(m, 1H), 1.63(d, 2H), 1.45(s, 9H), 1.28(dq, 2H).

b) 4-(6-ブロモ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン

実施例 31(a) で得られた化合物 (2.75 g, 6.43 mmol) をジクロロメタン 26 mL に溶解し、4N 塩酸/酢酸エチル溶液 (8.0 mL, 32.2 mmol) を添加し、室温で 2.5 時間攪拌した。析出した固体を濾過し酢酸エチルで洗浄して表記化合物の塩酸塩を得た。この塩酸塩を 0.5N の水酸化ナトリウム水溶液で処理した後にジクロロメタンにより抽出し、硫酸ナトリウムにより乾燥後に溶媒を留去して表記化合物 1.89 g (収率 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.55(d, 1H), 7.42(dd, 1H), 6.91(d, 1H), 3.80(d, 2H), 3.08(dt, 2H), 2.54(dt, 2H), 1.96(m, 1H), 1.64(d, 2H), 1.27(dq, 2H).

c) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-ブロモ-2-オキソベンゾチアゾリン

実施例 31(b) で得られた化合物 14.19 g (43.4 mmol) と 2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン (7.49 g, 43.4 mmol) 及びトリエチルアミン (5.27 g, 52.1 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (100 mL) を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、水で 4 回、飽和塩化ナトリウム水溶液により 1 回洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した。溶媒を留去して表記化合物 19.23 g (収率 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.06(m, 2H), 7.55(d, 1H), 7.42(dd, 1H), 7.11(m, 2H), 6.90(d, 1H), 3.81(d, 2H), 3.71(s, 2H), 2.95(d, 2H), 2.09(dt, 2H), 1.88(m, 1H), 1.65(d, 2H), 1.50(dq, 2H).

d) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-ブロモ-2-オキソベンゾチアゾリン・塩酸塩

実施例 31(c) で得られた化合物をエタノールに溶解し、4N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た (収率 75%)。融点 233-240°C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 9.92 (m, 1H), 8.14-7.99 (m, 3H), 7.59-7.33 (m, 4H), 5.10-4.99 (m, 2H), 3.96-3.80 (m, 2H), 3.54-2.98 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 1.87-1.68 (m, 4H).

実施例 32 : (R,S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-ブロモ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・塩酸塩 (表 2 の化合物 176)

a) (R,S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-ブロモ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール

実施例 31(c) で得られた化合物 (1.00 g, 2.16 mmol) をエタノール 14 mL とジクロロメタン 3 mL の混合溶媒に溶解して、水素化ホウ素ナトリウム (82 mg, 2.16 mmol) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。反応液をジクロロメタンにより希釈して、水、飽和塩化ナトリウム溶液により洗浄後、硫酸ナトリウムにより乾燥し、溶媒を留去して表記化合物 0.97 g (収率 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.57 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 4.67 (dd, 1H), 3.84 (d, 2H), 3.15 (d, 1H), 2.82 (d, 1H), 2.48-2.34 (m, 2H), 2.27 (dt, 1H), 1.99 (dt, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.48 (dq, 2H).

b) (R,S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-ブロモ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・塩酸塩

実施例 32(a) で得られた化合物をエタノールに溶解し、4N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た (収率 80%)。融点 135-138°C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 9.85 (m, 1H), 7.99 (d, 3H), 7.59-7.40 (m, 4H), 7.22 (t, 2H), 6.28 (d, 1H), 5.14 (m, 1H), 3.40-3.88 (m, 2H), 3.67-2.91 (m, 6H), 2.04 (m, 1H), 1.88-1.62 (m, 4H).

実施例 33 : 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン・塩酸塩 (表 2 の化合物 185)
2-アミノ-5-クロロチオフェノール

2-アミノ-6-クロロベンゾチアゾール (3.00 g, 16.25 mmol) を 50% NaOH 水溶液 30 mL 中に溶解し、反応液を窒素気流下、100℃で 6 時間加熱攪拌した。室温に冷却後、反応液を氷を入れた酢酸 50mL 中に注ぎ、析出した固体を濾過し、水で洗浄して表記化合物 2.43 g (収率 94%) を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.15-7.11(m, 2H), 6.67-6.63(m, 1H), 4.32(br s, 2H)

6-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン

実施例 33(a) で得られた化合物 2.43 mg (15.0 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (60 mL) に 1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾールを加え、室温で 3.5 時間攪拌した。析出した固体を濾別し、得られた母液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、酢酸エチル/ヘキサン (1/4) の流分より混合物を得、析出した固体を濾取して表記化合物 475 mg (収率 28%) を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 12.04(br s, 1H), 7.76(d, 1H), 7.33(dd, 1H), 7.12(d, 1H).

tert-ブチル 4-(6-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 33(b) で得られた化合物を用いて、実施例 31(a) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 38%)。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.43(d, 1H), 7.30-7.26(m, 1H), 6.95(d, 1H), 4.12(br d, 2H), 3.81(br d, 2H), 2.65(br t, 2H), 2.05-1.97(m, 1H), 1.66-1.61(br d, 2H), 1.45(s, 9H), 1.35-1.13(m, 2H).

d) 4-(6-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン

実施例 33(c) で得られた化合物を用いて、実施例 31(b) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 95%)。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.42(d, 1H), 7.30-7.27(m, 1H), 6.96(d, 1H), 3.80(d, 2H), 3.09(br d, 2H), 2.54(td, 2H), 2.00-1.93(m, 1H), 1.64(br d, 2H), 1.28(ddd, 2H).

e) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン

実施例 33(d) で得られた化合物を用いて、実施例 31(c) に記載の方法により反応

を行い、表記化合物を得た（収率 93%）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.08 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.15-7.09 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 3.82 (d, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.98 (br d, 2H), 2.16-2.08 (m, 2H), 1.99-1.81 (m, 1H), 1.66 (br d, 2H), 1.59-1.51 (m, 2H).

f) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-オキシベンゾチアゾリン・塩酸塩

実施例 33(e) で得られた化合物を用いて、実施例 31(d) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た（収率 66%）。融点 216-229°C。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 9.85 (br s, 1H), 8.18-8.02 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.47-7.41 (m, 4H), 5.17-4.96 (m, 2H), 3.97-3.88 (m, 2H), 3.56-3.48 (m, 2H), 2.97 (br s, 2H), 2.07 (br s, 1H), 1.86 (m, 2H).

実施例 34 : 1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(2-オキシベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・塩酸塩

a) tert-ブチル 4-(2-オキシベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

2-オキシベンゾチアゾリンを用いて、実施例 31(a) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た（収率：定量的）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.43 (d, 1H), 3.32 (t, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.15-4.08 (m, 2H), 3.84-3.82 (m, 2H), 2.64 (br t, 2H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.67-1.62 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.36-1.23 (m, 2H).

b) 4-(2-オキシベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン

実施例 34(a) で得られた化合物を用いて、実施例 31(b) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た（収率 76%）。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.42 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 3.82 (d, 2H), 3.10 (br d, 2H), 2.55 (td, 2H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.67 (br d, 2H), 1.32 (ddd, 2H).

c) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]

ル]2-オキソベンゾチアゾリン

実施例 34(b) で得られた化合物を用いて、実施例 31(c) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 98%)。

¹H-NMR(CDCl₃) : 8.06(dd, 2H), 7.43(d, 1H), 7.31(t, 1H), 7.18-7.02(m, 4H), 4.12(d, 2H), 3.72(s, 2H), 2.96(d, 2H), 2.16-2.04(m, 2H), 1.95-1.89(m, 1H), 1.71-1.66(m, 2H), 1.60-1.52(m, 2H).

d) 1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール

実施例 34(c) で得られた化合物を用いて、実施例 32(a) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 71%)。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.44(d, 1H), 7.43-7.30(m, 3H), 7.20(t, 1H), 7.06-6.99(m, 3H), 4.75(dd, 1H), 3.86(d, 2H), 3.15(br d, 1H), 2.82(br d, 1H), 2.49-2.38(m, 3H), 2.07-1.94(m, 3H), 1.72-1.68(m, 2H), 1.56-1.37(m, 2H).

1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・塩酸塩

実施例 34(d) で得られた化合物を用いて、実施例 32(b) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 91%)。融点 222-235°C。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 9.71(br s, 1H), 7.69(d, 1H), 7.54-7.37(m, 4H), 7.29-7.20(m, 3H), 6.28(d, 1H), 5.12(br s, 1H), 4.01-3.89(m, 2H), 3.68-3.55(m, 2H), 3.27-3.12(m, 2H), 2.96-2.88(m, 2H), 2.07-1.61(m, 3H).

実施例 35 : 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-ニトロ-2-オキソベンゾチアゾリン・塩酸塩

tert-ブチル 4-(6-ニトロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

6-ニトロ-2-オキソベンゾチアゾリンを用いて、実施例 31(a) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 95%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.39(d, 1H), 8.26(dd, 1H), 7.14(d, 1H), 4.13(br s, 2H), 3.90(br d, 2H), 2.66(br t, 2H), 2.06-2.00(m, 1H), 1.66-1.62(m, 2H), 1.47(s, 9H), 1.39(ddd, 2H).

b) 4-(6-ニトロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン

実施例 35(a) で得られた化合物を用いて、実施例 31(b)に記載の方法により反応を行い、表記化合物の塩酸塩を得た (収率 92%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 8.91(br s, 1H), 8.75(d, 1H), 8.64(br s, 1H), 8.26(dd, 1H), 7.64(d, 1H), 3.95(d, 2H), 3.22(br d, 2H), 2.76(br dd, 2H), 2.10-2.04(m, 1H), 1.74(br d, 2H), 1.44(br dd, 2H).

この塩酸塩を実施例 31(b)に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 98 %).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.37(d, 1H), 8.25(dd, 1H), 7.13(d, 1H), 3.88(d, 2H), 3.09(dt, 2H), 2.53(td, 2H), 2.01-1.96(m, 1H), 1.65(br s, 2H), 1.37-1.21(m, 2H).

c) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-ニトロ-2-オキソベンゾチアゾリン

実施例 35(b) で得られた化合物を用いて、実施例 31(c)に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 97 %).

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.37(d, 1H), 8.28(dd, 1H), 8.07-8.02(m, 2H), 7.16-7.09(m, 3H), 3.91(d, 2H), 3.73(s, 2H), 2.98(br d, 2H), 2.18-2.10(m, 2H), 1.93-1.88(m, 1H), 1.68-1.52(m, 4H).

d) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-ニトロ-2-オキソベンゾチアゾリン・塩酸塩

実施例 35(c) で得られた化合物を用いて、実施例 31(d)に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 82%). 融点 213-226°C.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 10.09(br s, 1H), 8.77(d, 1H), 8.28(br d, 1H), 8.18-8.05(m, 2H), 7.70(d, 1H), 7.46(br t, 2H), 5.15-5.01(m, 2H), 4.07-3.99(m, 2H), 3.52-3.02(m, 6H), 2.13(br s, 1H), 1.99-1.73(m, 2H).

実施例 36 : 1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-ニトロ-2-オキシベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・塩酸塩

a) 1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-ニトロ-2-オキシベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール

実施例 35(c) で得られた化合物を用いて、実施例 32(a) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 68%)。

¹H-NMR(CDCl₃) : 8.39(d, 1H), 8.26(dd, 1H), 7.35-7.30(m, 2H), 7.15(d, 1H), 7.05-6.99(m, 2H), 4.68(dd, 1H), 3.93(d, 2H), 3.17(br d, 1H), 2.84(br d, 1H), 2.49-2.23(m, 4H), 2.07-1.41(m, 5H).

b) 1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-ニトロ-2-オキシベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・塩酸塩

実施例 36(a) で得られた化合物を用いて、実施例 32(b) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 80%)。融点 243-252°C。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 9.68(br s, 1H), 8.75(d, 1H), 8.27(d, 1H), 7.47-7.43(m, 2H), 7.24-7.12(m, 3H), 5.13(br s, 1H), 4.00-3.98(m, 2H), 3.64-2.67(m, 6H), 2.12-1.93(m, 1H), 1.16-1.04(m, 5H).

実施例 37 : 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-フルオロ-2-オキシベンゾチアゾリン・塩酸塩 (表 2 の化合物 195)

tert-ブチル 4-(6-フルオロ-2-オキシベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

6-フルオロ-2-オキシベンゾチアゾリンを用いて、実施例 31(a) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 75%)。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.19(dd, 1H), 7.03(m, 1H), 6.96(dd, 1H), 4.12(m, 2H), 3.82(d, 2H), 2.65(t, 2H), 2.02(m, 1H), 1.64(d, 2H), 1.45(s, 9H), 1.29(dq, 2H).
4-(6-フルオロ-2-オキシベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン

実施例 37(a) で得られた化合物を用いて、実施例 31(b)に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 72%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.19(dd, 1H), 7.03(m, 1H), 6.97(dd, 1H), 3.81(d, 2H), 3.09(dt, 2H), 2.55(dt, 2H), 1.98(m, 1H), 1.65(d, 2H), 1.28(dq, 2H).

3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-フルオロ-2-オキシベンゾチアゾリン

実施例 37(b) で得られた化合物を用いて、実施例 31(c)に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率: 定量的)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.06(m, 2H), 7.18(dd, 1H), 7.12(t, 2H), 7.04(m, 1H), 6.97(dd, 1H), 3.83(d, 2H), 3.73(s, 2H), 3.83(d, 2H), 2.12(dt, 2H), 1.88(m, 1H), 1.67(d, 2H), 1.52(dq, 2H).

d) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-フルオロ-2-オキシベンゾチアゾリン・塩酸塩

実施例 37(c) で得られた化合物を用いて、実施例 31(d)に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 63%)。融点 205-215°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 8.20(m, 1H), 8.20-8.05(m, 2H), 7.71(dd, 1H), 7.52-7.44(m, 3H), 7.28(dt, 1H), 5.16-5.03(m, 2H), 4.02-3.90(m, 2H), 3.56-3.02(m, 4H), 2.11(m, 1H), 1.91-1.67(m, 4H).

実施例 38: 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-メチル-2-オキシベンゾチアゾリン・塩酸塩

a) 6-メチル-2-オキシベンゾチアゾリン

2-アミノ-6-メチルベンゾチアゾールを用いて、実施例 33(a) (b)に記載の方法により反応を行い、ジエチルエーテル中で結晶化し、表記化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 11.76(bs, 1H), 7.37(s, 1H), 7.08(d, 1H), 6.99(d, 1H), 2.30(s, 3H).

b) tert-ブチル 4-(6-メチル-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 38(a) で得られた化合物 (450 mg, 2.72 mmol) を用いて、実施例 31(a) に記載の方法により反応を行い表記化合物を黄色油状物として得た。得られた表記化合物は精製することなく次の反応に用いた。

c) 4-(6-メチル-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン

実施例 38(b) で得られた化合物を用いて、実施例 31(b) に記載の方法により反応を行い、表記化合物 550 mg を油状物として得た (収率 77%、2 段階)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.24 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 3.80 (d, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.28 (m, 2H).

d) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-メチル-2-オキソベンゾチアゾリン・塩酸塩

実施例 38(c) で得られた化合物を用いて実施例 31(c) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 50:1) により精製して表記化合物のフリー体を油状物質として得た (収率 61%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.09-8.04 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.14-7.09 (m, 3H), 6.92 (d, 1H), 3.81 (d, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.98-2.94 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.14-2.06 (dt, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.69 (2H, d), 1.55-1.45 (m, 2H).

上記フリー体を酢酸エチルに溶解し、4N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た (収率 57%)。融点 212-217°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 9.87 (bs, 1H), 8.20-8.02 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 3H), 7.30 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 5.12-4.94 (m, 2H), 3.90-3.84 (m, 2H), 3.48-2.95 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 4H).

実施例 39: 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン・塩酸塩 (表 2 の化合物 213)

tert-ブチル 4-(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン
-1-カルボキシレート

5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリンを用いて、実施例 31(a)に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 68%)。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.35(d, 1H), 7.15(dd, 1H), 7.02(d, 1H), 4.13(m, 2H), 3.80(d, 2H), 2.67(t, 2H), 2.02(m, 1H), 1.64(d, 2H), 1.45(s, 9H), 1.29(dq, 2H).

4-(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン

実施例 39(a) で得られた化合物を用いて、実施例 31(b)に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 99%)。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.35(d, 1H), 7.15(dd, 1H), 7.03(d, 1H), 3.80(d, 2H), 3.16(m, 2H), 2.60(dt, 2H), 1.20(m, 1H), 1.69(d, 2H), 1.37(dq, 2H).

3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン

実施例 39(b) で得られた化合物を用いて、実施例 31(c)に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 93%)。

¹H-NMR(CDCl₃) : 8.07(m, 2H), 7.34(d, 1H), 7.16-7.09(m, 3H), 7.03(d, 1H), 3.80(d, 2H), 3.72(s, 2H), 2.97(d, 2H), 2.13(dt, 2H), 1.89(m, 1H), 1.67(d, 2H), 1.52(dq, 2H).

d) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン・塩酸塩

実施例 39(c) で得られた化合物を用いて、実施例 31(d)に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 : 定量的)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 9.95(m, 1H), 8.07(m, 2H), 7.33(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.47(t, 2H), 7.29(dd, 1H), 4.99(m, 2H), 3.93(d, 2H), 3.54-3.02(m, 4H), 2.12(m, 1H), 1.91-1.68(m, 4H).

実施例 40 : (R, S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(5-クロロ-2-オキソベンゾチ

アゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・塩酸塩 (表2の化合物 214)

a) (R,S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール

実施例 39(b) で得られた化合物を用いて、実施例 32(a) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 94%)。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.37-7.31(m, 3H), 7.16(dd, 1H), 7.05-6.99(m, 3H), 7.02(m, 2H), 4.68(dd, 1H), 3.83(d, 2H), 3.16(d, 1H), 2.83(d, 1H), 2.49-2.35(m, 2H), 2.29(dt, 1H), 2.02(dt, 1H), 1.92(m, 1H), 1.69(m, 2H), 1.48(dq, 2H).

b) (R,S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・塩酸塩

実施例 40(a) で得られた化合物を用いて、実施例 32(b) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 68%)。融点 220°C

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 9.79(m, 1H), 7.73(d, 1H), 7.64(d, 1H), 7.51-7.42(m, 2H), 7.30-7.19(m, 3H), 6.28(d, 1H), 5.14(m, 1H), 4.00-3.89(m, 2H), 3.68-2.90(m, 6H), 2.07(m, 1), 1.91-1.61(m, 4H).

実施例 41 : 3-[[1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-4-ピペリジニル]メチル]-6-ブロモ-2-オキソベンゾチアゾリン・塩酸塩 (表2の化合物 181)

実施例 31(b) で得られた化合物と 2-ブロモアセトフェノンを用いて実施例 31(c) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液 : 塩化メチレン/メタノール 30:1) により精製して表記化合物のフリー体を油状物質として得た。

上記フリー体を酢酸エチル-エタノール(3:1)に溶解し、4N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た (収率 48%, 2段階)。融点 217-223°C

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 9.84(bs, 1H), 8.09-7.95(m, 3H), 7.76(t, 1H), 7.65-7.56(m, 3H),

7.43 (d, 1H), 5.13-4.98 (m, 2H), 3.99-3.91 (m, 2H), 3.52 (d, 2H), 3.06-2.91 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.91-1.58 (m, 4H).

実施例 42 : 3-[[1-[2-(4-クロロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-ブロモ-2-オキソベンゾチアゾリン・塩酸塩 (表 2 の化合物 177)

実施例 31(b) で得られた化合物と 2-ブロモ-4'-クロロアセトフェノンを用いて実施例 31(c) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 30:1) により精製して表記化合物のフリー体を油状物質として得た。

上記フリー体を酢酸エチル-エタノール(3:1)に溶解し、4N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た (収率 48%, 2段階)。融点 210-218°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 9.90 (bs, 1H), 8.09-7.95 (m, 3H), 7.71 (d, 2H), 7.58 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 5.12-4.94 (m, 2H), 4.01-3.88 (m, 2H), 3.54-3.48 (m, 2H), 3.15-2.94 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.91-1.68 (m, 4H).

実施例 43 : 3-[[1-[2-(4-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-ブロモ-2-オキソベンゾチアゾリン・塩酸塩 (表 2 の化合物 179)

実施例 31(b) で得られた化合物と 2-ブロモ-4'-メトキシアセトフェノンを用いて実施例 31(c) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 30:1) により精製して表記化合物のフリー体を油状物質として得た。

上記フリー体を酢酸エチル-エタノール(3:1)に溶解し、4N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た (収率 78%, 2段階)。融点 165-170°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 9.84 (bs, 1H), 8.97-7.93 (m, 3H), 7.60 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.13 (d, 2H), 5.07-4.93 (m, 2H), 3.99-3.89 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.54-3.48 (m, 2H),

3.08-2.94 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.91-1.68 (m, 4H).

試験例：シグマ結合部位結合阻害実験

シグマ 2 選択的な受容体結合阻害実験は、放射性リガンドとして [^3H] - ジーオー トリルグアニジン (DTG, 最終濃度 1nM, 37Ci/mmol, New England Nuclear, Dupont de Nemours) を用いて行った。雄性ラット (Sprague-Dawley 系) の肝臓から粗 P 2 膜画分を文献記載の方法で調製した (X. He, et al., J. Med. Chem., 36, pp.566-571, 1993)。500 nM のペンタゾシン並びに種々の濃度の対照化合物 (ハロペドール (10^{-10} ないし 10^{-6} M) 若しくは被検リガンド (10^{-10} ないし 10^{-5} M) 及び放射性リガンドの存在下で、P 2 画分 (0.4 ml) を 25°C の 50mM Tris-HCl (pH7.4, 最終容量 0.5 ml) 中で 2 時間インキュベートした。使用前に 0.5% のポリエチレ ンイミンに 1 時間浸漬したワットマン製 GF/B 濾紙を用い、ブランデル・セルハ ーベスターで反応液を急速濾過して反応を停止させた。濾紙を氷冷したインキュ ベーション緩衝液で 4 回洗浄した。非特異的な結果はハロペリドール 1 μM を用 いて評価し、シンチレーション分析及び曲線分析を前記のように行った。なお、 [^3H]-DTG の K_d 値は 6.9nM であった。

表 3

被検化合物	シグマ 2 K_i (nM)
ハロペリドール	29
実施例 1	8.7
実施例 2	7.0
実施例 3	35
実施例 4	4.0
実施例 5	7.2
実施例 6	25
実施例 9	9.3
実施例 11	36
実施例 15	28
実施例 18	23
実施例 19	21
実施例 21	17

実施例 22	9.4
実施例 23	7.3
実施例 27	17
実施例 28	19
実施例 30	25
実施例 31	6.3
実施例 32	4.0
実施例 33	4.5
実施例 35	13
実施例 36	31
実施例 39	3.1
実施例 40	4.7

処方例

本発明の医薬組成物は、当業界で慣用の方法及び製剤用添加物を用いて製造することができる。本発明の薬剤の典型的な処方例を下記に示すが、本発明の医薬組成物はこれらに限定されることはない。

1) 錠剤

実施例 2 の化合物	5 ~ 50 mg
リン酸カルシウム	20 mg
ラクトース	30 mg
タルク	10 mg
ステアリン酸マグネシウム	5 mg
バレイショデンプン	ad 200 mg

2) 懸濁剤

実施例 2 の化合物 1 ~ 5 mg、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム 50mg、安息香酸ナトリウム 1mg、及びソルビトール 500 mg に水を加え、全量で 1 ml の経口投与用の水性懸濁剤を製造する。

3) 注射剤

10 容量%のプロピレングリコール及び注射用蒸留水の混合物に有効成分量として 1.5 重量%の実施例 2 の化合物を攪拌・混合し、得られた溶液をメンブレン

フィルターで濾過滅菌して注射用組成物を製造する。

4) 軟膏

実施例 2 の化合物	5 ~ 1,000 mg
ステアリルアルコール	3 g
ラノリン	5 g
白色ワセリン	15 g
水	ad 100 g

産業上の利用可能性

本発明の化合物はシグマ結合部位に対して高い親和性を有している。従って本発明の化合物はシグマリガンドとして、シグマリガンドが関与する各種の疾患や症状の治療及び／又は予防に有用である。

請求の範囲

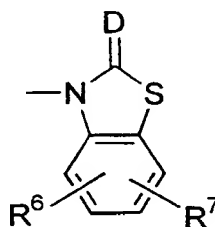
1. 下記式： $X-Q-C(R^1)(R^2)-Z$

[式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、又はアルケニル基を示し；

Z は下記のいずれかの基：



[式中、 R^3 はアルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、又はアルケニル基を示し； p は 3～8 の整数を示し； R^4 及び R^5 はそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基を示すか、又は R^4 及び R^5 は介在する他の原子と共に 5～7 員の複素環を示し；B は下記の式：



(式中、 R^6 及び R^7 はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、ハロゲン化アルキル基、水酸基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、置換若しくは無置換のアミノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換のスルファモイル基、置換若しくは無置換のカルバモイル基、アシル基、シアノ基、及びアルキニル基からなる群より選ばれる置換基を示し；D は硫黄原子、酸素原子、又は NR^8 で表される基（式

中、 R^8 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アルケニル基、ハロゲン化アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換のスルファモイル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、置換若しくは無置換のカルバモイル基、アシル基、シアノ基、及びアルキニル基からなる群より選ばれる置換基を示す)を示す)で表される基を示す]を示し;

Xがアルキル基で置換されていてもよい単環若しくは多環のシクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アリール基、又はヘテロアリール基を示す場合には、Qは $-CO-$ 、 $-C(=NOH)-$ 、又は $-C(Y)(A)-$ で表される基(式中、Yは水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、単環若しくは多環のシクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アリール基、アリール置換アルキル基、ヘテロアリール基、又はヘテロアリール置換アルキル基を示し、Aは $-OR^9$ で示される基(R^9 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アルケニル基、アリール基、アリール置換アルキル基、ヒドロキシアルキル基、又はアシル基を示す)を示す)を示し、Xが1又は2個のヘテロ原子を含む8ないし10員の2環性ヘテロアリール基を示す場合には、Qは単結合を示す]

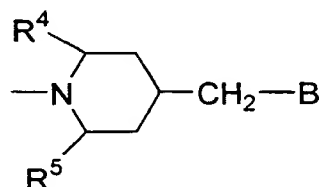
で表わされる化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

2. R^1 及び R^2 が共に水素原子であり、 R^3 がアルキル基であり、pが4であり、 R^4 及び R^5 がそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基であり、 R^6 及び R^7 がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基であり、 R^8 が水素原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、及びアシル基からなる群より選ばれる置換基であり、Xがアルキル基で置換されていてもよい単環若しくは多環のシクロアルキル基、又は置換若しくは無置換のフェニル基(該置換基はハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、シアノ基、及び

置換若しくは無置換のアミノスルホニルオキシ基からなる群から選ばれる 1 個又は 2 個以上の置換基である) である場合には、Q は $-CO-$ 、 $-C(=NOH)-$ 、又は $-C(Y)(A)-$ で表される基 (式中、Y は水素原子であり、A は $-OR^9$ で示される基 (R^9 は水素原子、アルキル基、又はアシル基である)) であり、X が 1 又は 2 個のヘテロ原子を含む 8 ないし 10 員の 2 環性ヘテロアリール基である場合には、Q は単結合である請求の範囲第 1 項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

3. R^3 がアルキル基であり、 R^4 及び R^5 が共に水素原子であり、 R^6 が水素原子であり、 R^7 が水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基であり、X はアルキル基で置換されていてもよい単環若しくは多環のシクロアルキル基、置換若しくは無置換のフェニル基 (該置換基はハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、シアノ基、及び置換若しくは無置換のアミノスルホニルオキシ基からなる群から選ばれる 1 個又は 2 個以上の置換基である) であり、かつ Q が $-CO-$ 、 $-C(=NOH)-$ 、又は $-C(Y)(A)-$ で表される基 (式中、Y は水素原子であり、A は $-OR^9$ で示される基 (R^9 は水素原子、アルキル基、又はアシル基である)) である) である請求の範囲第 2 項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

4. Z が下記の式:



で表される基である請求の範囲第 3 項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

5. X が置換又は無置換のフェニル基である請求の範囲第 4 項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

6. R^6 が水素原子であり、 R^7 がハロゲン原子であり、D が NR^8 で表される基（式中、 R^8 は水素原子又はアルキル基である）である請求の範囲第2項ないし第5項のいずれか1項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

7. R^6 が水素原子であり、 R^7 がハロゲン原子であり、D が酸素原子である請求の範囲第2項ないし第5項のいずれか1項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

8. Q が $-CO-$ 又は $-CH(OH)-$ である請求の範囲第2項ないし第7項のいずれか1項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

9. X が p-フルオロフェニル基であり、 R^7 が塩素原子であり、D が NH であり、Q が $-CO-$ 又は $-CH(OH)-$ である請求の範囲第4項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

10. X が p-フルオロフェニル基であり、 R^7 が塩素原子であり、D が NCH_3 であり、Q が $-CO-$ 又は $-CH(OH)-$ である請求の範囲第4項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

11. X が p-フルオロフェニル基であり、 R^7 がフッ素原子であり、D が NH であり、Q が $-CO-$ 又は $-CH(OH)-$ である請求の範囲第4項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

12. X が p-フルオロフェニル基であり、 R^7 がトリフルオロメチル基であり、D が NH であり、Q が $-CO-$ 又は $-CH(OH)-$ である請求の範囲第4項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

13. X が p-フルオロフェニル基であり、 R^7 が臭素原子であり、D が酸素原子であり、Q が $-CO-$ 又は $-CH(OH)-$ である請求の範囲第4項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

14. X が p-フルオロフェニル基であり、 R^7 が塩素原子であり、D が酸素原子であり、Q が $-CO-$ 又は $-CH(OH)-$ である請求の範囲第4項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

15. X が p-フルオロフェニル基であり、R⁷ がフッ素原子であり、D が酸素原子であり、Q が-CO-又は-CH(OH)-である請求の範囲第4項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

16. X が無置換のフェニル基であり、R⁷ が臭素原子であり、D が酸素原子であり、Q が-CO-又は-CH(OH)-である請求の範囲第4項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

17. 請求の範囲第1項ないし第16項のいずれか1項に記載の化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬。

18. シグマリガンドの神経調節作用により惹起ないし促進される疾患の治療及び／又は予防に用いる請求の範囲第17項に記載の医薬。

19. 請求の範囲第1項ないし第16項のいずれか1項に記載の化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質からなるシグマリガンド。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04973

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁶ C07D277/68, C07D417/06, A61K31/425, A61K31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁶ C07D277/68, C07D417/06, A61K31/425, A61K31/445

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	UCAR Huseyin et al., "2(3H)-benzoxazolone and 2(3H)-benzothiazolone derivatives: Novel, potent and selective σ_1 receptor ligands", Eur. J. Pharmacol., Vol. 335, No. 2/3, p.267-273 (1997)	1-19
A	JP, 05-507918, A (Rhone Poulenc Rorer S.A.), 11 November, 1993 (11. 11. 93) & WO, 91/18892, A1 & FR, 2663029, A & EP, 532602, A1 & US, 5340824, A & DE, 69103271, E	1-19
A	JP, 54-151966, A (Monsanto Co.), 29 November, 1979 (29. 11. 79) & EP, 7161, A1 & BR, 7903070, A & DK, 7902036, A & ZA, 7902419, A & US, 4227915, A & CS, 7903437, A & DD, 145881, A & CA, 1109467, A	1-19
A	JP, 55-015455, A (Morishita Pharmaceutical Co., Ltd.), 2 February, 1980 (02. 02. 80) (Family: none)	1-19

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
 ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
29 January, 1998 (29. 01. 98)Date of mailing of the international search report
9 February, 1999 (09. 02. 99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D277/68, C07D417/06, A61K31/425, A61K31/445

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. C07D277/68, C07D417/06, A61K31/425, A61K31/445

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	UCAR Huseyin et al., "2(3H)-benzoxazolone and 2(3H)-benzothiazolone derivatives: Novel, potent and selective σ_1 receptor ligands", Eur. J. Pharmacol., Vol. 335, No. 2/3, p. 267-273 (1997)	1-19
A	JP, 05-507918, A (ローゼン・レーン・ロレ・ソシエ・アノニム) 11.11月.1993(11.11.93) &WO, 91/18892, A1 &FR, 2663029, A &EP, 532602, A1 &US, 5340824, A &DE, 69103271, E	1-19
A	JP, 54-151966, A (モンサント・カンパニー) 29.11月.1979(29.11.79) &EP, 7161, A1 &BR, 7903070, A &DK, 7902036, A &ZA, 7902419, A &US, 4227915, A &CS, 7903437, A &DD, 145881, A &CA, 1109467, A	1-19

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29.01.98

国際調査報告の発送日

09.02.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

浅見 節子



4 C 9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
-----------------	-----------------------------------	------------------

A

JP, 55-015455, A (森下製薬株式会社) 2. 2月. 1980 (02. 02. 80)
(ファミリーなし)

1-19

特許協力条約に基づく国際出願

願 書

出願人は、この国際出願が特許協力条約に従って処理されることを請求する。

国際出願番号	
国際出願日	
(受付印)	<div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 10px; display: inline-block;"> PCT 04.11.98 受領印 </div>
出願人又は代理人の書類記号 (希望する場合、最大12字)	98204M

第I欄 発明の名称

新規アルキルアミノ誘導体

第II欄 出願人

氏名(名称)及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

三菱化学株式会社

MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION

〒100-0005 日本国東京都千代田区丸の内2丁目5番2号

5-2, Marunouchi 2-chome, Chiyoda-ku,

Tokyo 100-0005 JAPAN

☐ この欄に記載した者は、
発明者でもある。

電話番号:

03-3283-6977

ファクシミリ番号:

03-3283-6984

加入電信番号:

BISICH J24901

国籍(国名): 日本国 JAPAN

住所(国名): 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の
指定国についての出願人である:

☐ すべての指定国

☒ 米国を除くすべての指定国

☐ 米国のみ

☐ 追記欄に記載した指定国

第III欄 その他の出願人又は発明者

氏名(名称)及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

ロシェ ジャン-フィリップ ROCHER Jean-Philippe

〒305-0821 日本国茨城県つくば市春日4-5-7-219

4-5-7-219, Kasuga, Tsukuba-shi,

Ibaraki 305-0821 JAPAN

この欄に記載した者は
次に該当する:

☐ 出願人のみである。

☒ 出願人及び発明者である。

☐ 発明者のみである。
(ここにレ印を付したとき
は、以下に記入しないこと)

国籍(国名): 日本国 JAPAN

住所(国名): 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の
指定国についての出願人である:

☐ すべての指定国

☐ 米国を除くすべての指定国

☒ 米国のみ

☐ 追記欄に記載した指定国

☒ その他の出願人又は発明者が縦覧に記載されている。

第IV欄 代理人又は共通の代表者、通知のあて名

次に記載された者は、国際機関において出願人のために行動する:

☒ 代理人

☐ 共通の代表者

氏名(名称)及びあて名: (姓・名の順に記載; 法人は公式の完全な名称を記載; あて名は郵便番号及び国名も記載)

9621 弁理士 今村 正純 IMAMURA Masazumi

9263 弁理士 塩澤 寿夫 SHIOZAWA Hisao

9584 弁理士 釜田 淳爾 KAMATA Junji

〒104-0031 日本国東京都中央区京橋1丁目5番5号
KRFビル5階

5th Floor, KRF Bldg., 5-5, Kyobashi 1-chome,
Chuo-ku, Tokyo 104-0031 JAPAN

電話番号:

03-3271-1331

ファクシミリ番号:

03-3271-1410

加入電信番号:

☐ 通知のためのあて名: 代理人又は共通の代表者が選任されておらず、上記枠内に特に通知が送付されるあて名を記載している場合は、レ印を付す

第III欄の続き その他の出願人又は発明者

この欄を使用しないときは、この用紙を願書に含めないこと。

氏名(名称)及びあて名:(姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

山邊 晴子

YAMABE Haruko

〒227-8502 日本国神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地

三菱化学株式会社 横浜総合研究所内

c/o MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION,
YOKOHAMA RESEARCH CENTER, 1000, Kamoshida-cho,
Aoba-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 227-8502 JAPAN

この欄に記載した者は、次に該当する:

- ☐ 出願人のみである。
- ☒ 出願人及び発明者である。
- ☐ 発明者のみである。
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍(国名): 日本国 JAPAN

住所(国名): 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の

- ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☒ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

指定国についての出願人である:

氏名(名称)及びあて名:(姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

茶木 晴幸

CHAKI Haruyuki

〒314-0255 日本国茨城県鹿島郡波崎町砂山14番地

三菱化学株式会社 鹿島事業所内

c/o MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION,
KASHIMA PLANT, 14, Sunayama, Hasaki-machi,
Kashima-gun, Ibaraki 314-0255 JAPAN

この欄に記載した者は、次に該当する:

- ☐ 出願人のみである。
- ☒ 出願人及び発明者である。
- ☐ 発明者のみである。
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍(国名): 日本国 JAPAN

住所(国名): 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の

- ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☒ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

指定国についての出願人である:

氏名(名称)及びあて名:(姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

斎藤 健一

SAITO Ken-ichi

〒227-8502 日本国神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地

三菱化学株式会社 横浜総合研究所内

c/o MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION,
YOKOHAMA RESEARCH CENTER, 1000, Kamoshida-cho,
Aoba-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 227-8502 JAPAN

この欄に記載した者は、次に該当する:

- ☐ 出願人のみである。
- ☒ 出願人及び発明者である。
- ☐ 発明者のみである。
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍(国名): 日本国 JAPAN

住所(国名): 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の

- ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☒ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

指定国についての出願人である:

氏名(名称)及びあて名:(姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

阿部 倫一

ABE Michikazu

〒227-8502 日本国神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地

三菱化学株式会社 横浜総合研究所内

c/o MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION,
YOKOHAMA RESEARCH CENTER, 1000, Kamoshida-cho,
Aoba-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 227-8502 JAPAN

この欄に記載した者は、次に該当する:

- ☐ 出願人のみである。
- ☒ 出願人及び発明者である。
- ☐ 発明者のみである。
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍(国名): 日本国 JAPAN

住所(国名): 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の

- ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☒ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

指定国についての出願人である:

☒ その他の出願人又は発明者が他の続葉に記載されている。

第III欄の続き その他の出人又は発明者

この記帳を使用しないときは、この用紙を願書に含めないこと。

氏名(名称)及びあて名:(姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

奥山 昌弘

OKUYAMA Masahiro

〒227-8502 日本国神奈川県横浜市青葉区鴨志田町1000番地

三菱化学株式会社 横浜総合研究所内

c/o MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION,
YOKOHAMA RESEARCH CENTER, 1000, Kamoshida-cho,
Aoba-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 227-8502 JAPANこの欄に記載した者は、
次に該当する:

- ☐ 出願人のみである。
- ☒ 出願人及び発明者である。
- ☐ 発明者のみである。
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍(国名): 日本国 JAPAN

住所(国名): 日本国 JAPAN

この欄に記載した者は、次の

指定国についての出願人である:

- ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☒ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

氏名(名称)及びあて名:(姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

この欄に記載した者は、
次に該当する:

- ☐ 出願人のみである。
- ☐ 出願人及び発明者である。
- ☐ 発明者のみである。
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍(国名):

住所(国名):

この欄に記載した者は、次の

指定国についての出願人である:

- ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☐ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

氏名(名称)及びあて名:(姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

この欄に記載した者は、
次に該当する:

- ☐ 出願人のみである。
- ☐ 出願人及び発明者である。
- ☐ 発明者のみである。
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍(国名):

住所(国名):

この欄に記載した者は、次の

指定国についての出願人である:

- ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☐ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

氏名(名称)及びあて名:(姓・名の順に記載;法人は公式の完全な名称を記載;あて名は郵便番号及び国名も記載)

この欄に記載した者は、
次に該当する:

- ☐ 出願人のみである。
- ☐ 出願人及び発明者である。
- ☐ 発明者のみである。
(ここにレ印を付したときは、以下に記入しないこと)

国籍(国名):

住所(国名):

この欄に記載した者は、次の

指定国についての出願人である:

- ☐ すべての指定国 ☐ 米国を除くすべての指定国 ☐ 米国のみ ☐ 追記欄に記載した指定国

☐ その他の出人又は発明者が他の続葉に記載されている。

第Ⅴ欄 国の指定

規則 4.9 (a) の規定に基づき次の指定を行う () の口にレ印を付すこと： 少なくとも1つの口にレ印を付すこと。

広域特許

- ☐ **AP** **ARIPO** 特許 : **GH** ガーナ Ghana, **GM** ガンビア Gambia, **KE** ケニア Kenya, **LS** レソト Lesotho, **MW** マラウイ Malawi, **SD** スーダン Sudan, **SZ** スワジランド Swaziland, **UG** ウガンダ Uganda, **ZW** ジンバブエ Zimbabwe, 及びハラレプロトコルと特許協力条約の締約国である他の国
- ☐ **EA** **ユーラシア** 特許 : **AM** アルメニア Armenia, **AZ** アゼルバイジャン Azerbaijan, **BY** ベラルーシ Belarus, **KG** キルギス Kyrgyzstan, **KZ** カザフスタン Kazakhstan, **MD** モルドヴァ Republic of Moldova, **RU** ロシア Russian Federation, **TJ** タジキスタン Tajikistan, **TM** トルクメニスタン Turkmenistan, 及びユーラシア特許条約と特許協力条約の締約国である他の国
- ☒ **EP** **ヨーロッパ** 特許 : **AT** オーストリア Austria, **BE** ベルギー Belgium, **CH** and **LI** スイス及びリヒテンシュタイン Switzerland and Liechtenstein, **CY** キプロス Cyprus, **DE** ドイツ Germany, **DK** デンマーク Denmark, **ES** スペイン Spain, **FI** フィンランド Finland, **FR** フランス France, **GB** 英国 United Kingdom, **GR** ギリシャ Greece, **IE** アイルランド Ireland, **IT** イタリア Italy, **LU** ルクセンブルグ Luxembourg, **MC** モナコ Monaco, **NL** オランダ Netherlands, **PT** ポルトガル Portugal, **SE** スウェーデン Sweden, 及びヨーロッパ特許条約と特許協力条約の締約国である他の国
- ☐ **OA** **OAPI** 特許 : **BF** ブルキナ・ファソ Burkina Faso, **BJ** ベナン Benin, **CF** 中央アフリカ Central African Republic, **CG** コンゴ Congo, **CI** コートジボアール Côte d'Ivoire, **CM** カメルーン Cameroon, **GA** ガボン Gabon, **GN** ギニア Guinea, **ML** マリ Mali, **MR** モーリタニア Mauritania, **NE** ニジェール Niger, **SN** セネガル Senegal, **TD** チャード Chad, **TG** トーゴ Togo, 及びアフリカ知的所有権機構のメンバー国と特許協力条約の締約国である他の国 (他の種別の保護又は取扱いを求める場合には点線の上に記載する)

国内特許 (他の種別の保護又は取扱いを求める場合には点線の上に記載する)

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> AL アルバニア Albania | <input type="checkbox"/> LT リトアニア Lithuania |
| <input type="checkbox"/> AM アルメニア Armenia | <input type="checkbox"/> LU ルクセンブルグ Luxembourg |
| <input type="checkbox"/> AT オーストリア Austria | <input type="checkbox"/> LV ラトヴィア Latvia |
| <input type="checkbox"/> AU オーストラリア Australia | <input type="checkbox"/> MD モルドヴァ Republic of Moldova |
| <input type="checkbox"/> AZ アゼルバイジャン Azerbaijan | <input type="checkbox"/> MG マダガスカル Madagascar |
| <input type="checkbox"/> BA ボスニア・ヘルツェゴヴィナ Bosnia and Herzegovina | <input type="checkbox"/> MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国 The former Yugoslav Republic of Macedonia |
| <input type="checkbox"/> BB バルバドス Barbados | <input type="checkbox"/> MN モンゴル Mongolia |
| <input type="checkbox"/> BG ブルガリア Bulgaria | <input type="checkbox"/> MW マラウイ Malawi |
| <input type="checkbox"/> BR ブラジル Brazil | <input type="checkbox"/> MX メキシコ Mexico |
| <input type="checkbox"/> BY ベラルーシ Belarus | <input type="checkbox"/> NO ノールウェー Norway |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA カナダ Canada | <input type="checkbox"/> NZ ニュー・ジーランド New Zealand |
| <input type="checkbox"/> CH and LI スイス及びリヒテンシュタイン Switzerland and Liechtenstein | <input type="checkbox"/> PL ポーランド Poland |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN 中国 China | <input type="checkbox"/> PT ポルトガル Portugal |
| <input type="checkbox"/> CU キューバ Cuba | <input type="checkbox"/> RO ルーマニア Romania |
| <input type="checkbox"/> CZ チェッコ Czech Republic | <input type="checkbox"/> RU ロシア Russian Federation |
| <input type="checkbox"/> DE ドイツ Germany | <input type="checkbox"/> SD スーダン Sudan |
| <input type="checkbox"/> DK デンマーク Denmark | <input type="checkbox"/> SE スウェーデン Sweden |
| <input type="checkbox"/> EE エストニア Estonia | <input type="checkbox"/> SG シンガポール Singapore |
| <input type="checkbox"/> ES スペイン Spain | <input type="checkbox"/> SI スロヴェニア Slovenia |
| <input type="checkbox"/> FI フィンランド Finland | <input type="checkbox"/> SK スロヴァキア Slovakia |
| <input type="checkbox"/> GB 英国 United Kingdom | <input type="checkbox"/> SL シェラ・レオネ Sierra Leone |
| <input type="checkbox"/> GE グルジア Georgia | <input type="checkbox"/> TJ タジキスタン Tajikistan |
| <input type="checkbox"/> GH ガーナ Ghana | <input type="checkbox"/> TM トルクメニスタン Turkmenistan |
| <input type="checkbox"/> GM ガンビア Gambia | <input type="checkbox"/> TR トルコ Turkey |
| <input type="checkbox"/> GW ギニア・ビサウ Guinea-Bissau | <input type="checkbox"/> TT トリニダード・トバゴ Trinidad and Tobago |
| <input type="checkbox"/> HR クロアチア Croatia | <input type="checkbox"/> UA ウクライナ Ukraine |
| <input type="checkbox"/> HU ハンガリー Hungary | <input type="checkbox"/> UG ウガンダ Uganda |
| <input type="checkbox"/> ID インドネシア Indonesia | <input checked="" type="checkbox"/> US 米国 United States of America |
| <input type="checkbox"/> IL イスラエル Israel | <input type="checkbox"/> UZ ウズベキスタン Uzbekistan |
| <input type="checkbox"/> IS アイスランド Iceland | <input type="checkbox"/> VN ヴイエトナム Viet Nam |
| <input type="checkbox"/> JP 日本 Japan | <input type="checkbox"/> YU ユーゴスラヴィア Yugoslavia |
| <input type="checkbox"/> KE ケニア Kenya | <input type="checkbox"/> ZW ジンバブエ Zimbabwe |
| <input type="checkbox"/> KG キルギス Kyrgyzstan | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KR 韓国 Republic of Korea | |
| <input type="checkbox"/> KZ カザフスタン Kazakhstan | |
| <input type="checkbox"/> LC セント・ルシア Saint Lucia | |
| <input type="checkbox"/> LK スリ・ランカ Sri Lanka | |
| <input type="checkbox"/> LR リベリア Liberia | |
| <input type="checkbox"/> LS レソト Lesotho | |

以下の口は、この様式の施行後に特許協力条約の締約国となった国を指定 (国内特許のために) するためのものである

- ☐
- ☐
- ☐
- ☐
- ☐

確認の指定の宣言：出願人は、上記の指定に加えて、規則 4.9 (b) の規定に基づき、特許協力条約の下で認められる他の全ての国の指定を行う。ただし、この宣言から除く旨の表示を追記欄にした国は、指定から除かれる。出願人は、これらの追加される指定が確認を条件としていること、並びに優先日から15月が経過する前にその確認がなされない指定は、この期間の経過時に、出願人によって取り下げられたものとみなされることを宣言する。 (指定の確認は、指定を特定する通知の提出と指定手数料及び確認手数料の納付からなる。この確認は、優先日から15月以内に受理官へ提出しなければならない。)

第VI欄 優先権主張の記載

他の優先権の主張（先の出願）が追記欄に記載されている

先の出願日 (日. 月. 年)	先の出願番号	先の出願		
		国内出願 : 国名	広域出願 : *広域官庁名	国際出願 : 受理官庁名
(1) 05. 11. 97	平成9年特許願 第302607号	日本国 JAPAN		
(2)				
(3)				

☒ 上記()の番号の先の出願（ただし、本国際出願が提出される受理官庁に対して提出されたものに限る）のうち、次の()の番号のものについては、出願書類の認証原本を作成し国際事務局へ送付することを、受理官庁（日本国特許庁の長官）に対して請求している。

(1)

*先の出願が、ARIPOの特許出願である場合には、その先の出願を行った工業所有権の保護のためのパリ条約同盟国の少なくとも1ヶ国を追記欄に表示しなければならない（規則4.10(b)(ii)）。追記欄を参照。

第VII欄 国際調査機関

国際調査機関（ISA）の選択

先の調査結果の利用の請求：当該調査の照会（先の調査が、国際調査機関によって既に実施又は請求されている場合）

出願日（日. 月. 年）

出願番号

国名（又は広域官庁）

ISA / J P

第VIII欄 照会欄 : 出願の書名

この国際出願の用紙の枚数は次のとおりである。

願書 5 枚
 明細書（配列表を除く） 85 枚
 請求の範囲 5 枚
 要約書 1 枚
 図面 0 枚
 明細書の配列表 0 枚

合計 96 枚

この国際出願には、以下にチェックした書類が添付されている。

- ☒ 手数料計算用紙
- ☒ 納付する手数料に相当する特許印紙を貼付した書面
- ☒ 国際事務局の口座への振込みを証明する書面
- ☐ 別個の記名押印された委任状
- ☐ 包括委任状の写し
- ☐ 記名押印（署名）の説明書
- ☐ 優先権書類（上記第VI欄の()の番号を記載する）
- ☐ 国際出願の翻訳文（翻訳に使用した言語名を記載する）
- ☐ 寄託した微生物又は他の生物材料に関する書面
- ☐ スクレオチド又はアミノ酸配列表（フレキシブルディスク）
- ☒ その他（書類名を詳細に記載する）

優先権書類送付請求書

要約書とともに提示する図面：

本国際出願の使用言語名： 日本語

第IX欄 提出者の記名押印

各人の氏名（名称）を記載し、その次に押印する。

今村正純



塩澤寿夫



釜田淳爾



1. 国際出願として提出された書類の実際の受理の日

受理官庁記入欄

3. 国際出願として提出された書類を補完する書類又は図面であって

その後期間内に提出されたものの実際の受理の日（訂正日）

4. 特許協力条約第11条(2)に基づく必要な補完の期間内の受理の日

5. 出願人により特定された
国際調査機関

ISA / J P

6. ☐ 調査手数料未払いにつき、国際調査機関に
調査用写しを送付していない

2. 図面

☐ 受理された☐ 不足図面がある

国際事務局記入欄

記録原本の受理の日

様式PCT/RO/101（最終用紙）（1998年7月）

PCT

EP



国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
[PCT18条、PCT規則43、44]

09/530580

出願人又は代理人 の書類記号 98204M	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P.98/04973	国際出願日 (日.月.年) 04.11.98	優先日 (日.月.年) 05.11.97
出願人(氏名又は名称) 三菱化学株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

- a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。
☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。
- b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。
☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。
☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。
☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、
 第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。 ☒ なし
☐ 出願人は図を示さなかった。
☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ C07D277/68, C07D417/06, A61K31/425, A61K31/445

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁸ C07D277/68, C07D417/06, A61K31/425, A61K31/445

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	UCAR Huseyin et al., "2(3H)-benzoxazolone and 2(3H)-benzothiazolone derivatives: Novel, potent and selective σ_1 receptor ligands", Eur. J. Pharmacol., Vol. 335, No. 2/3, p. 267-273 (1997)	1-19
A	JP, 05-507918, A (ローン・ブー・ラン・ロレ・ツシエ・アノニム) 11. 11月. 1993 (11. 11. 93) &WO, 91/18892, A1 &FR, 2663029, A &EP, 532602, A1 &US, 5340824, A &DE, 69103271, E	1-19
A	JP, 54-151966, A (モンサント・カンパニー) 29. 11月. 1979 (29. 11. 79) &EP, 7161, A1 &BR, 7903070, A &DK, 7902036, A &ZA, 7902419, A &US, 4227915, A &CS, 7903437, A &DD, 145881, A &CA, 1109467, A	1-19

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29. 01. 98

国際調査報告の発送日

09.02.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

浅見 節子

4C

9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き) . 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 55-015455, A (森下製薬株式会社) 2. 2月. 1980 (02. 02. 80) (ファミリーなし)	1-19

P C T

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
〔PCT36条及びPCT規則70〕

出願人又は代理人 の書類記号 98204M	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/ IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP98/04973	国際出願日 (日.月.年) 04.11.98	優先日 (日.月.年) 05.11.97
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. ⁸ C07D277/68, C07D417/06, A61K31/425, A61K31/445		
出願人 (氏名又は名称) 三菱化学株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条 (PCT36条) の規定に従い送付する。
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。
- ☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で ページである。
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
- I ☒ 国際予備審査報告の基礎
- II ☐ 優先権
- III ☐ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
- IV ☐ 発明の単一性の欠如
- V ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
- VI ☐ ある種の引用文献
- VII ☐ 国際出願の不備
- VIII ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 04.11.98	国際予備審査報告を作成した日 02.08.99	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 中木 亜希 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4P 9638

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT 14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- | | | | | |
|--------------------------|------------|---------|--------|-----------------------|
| <input type="checkbox"/> | 明細書 | 第 _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 明細書 | 第 _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 明細書 | 第 _____ | ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | PCT 19条の規定に基づき補正されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 請求の範囲 | 第 _____ | 項、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 図面 | 第 _____ | ページ/図、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 図面 | 第 _____ | ページ/図、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 図面 | 第 _____ | ページ/図、 | 付の書簡と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、 | 出願時に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、 | 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの |
| <input type="checkbox"/> | 明細書の配列表の部分 | 第 _____ | ページ、 | 付の書簡と共に提出されたもの |

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲

1-19

有

請求の範囲

無

進歩性(IS)

請求の範囲

1-19

有

請求の範囲

無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲

1-19

有

請求の範囲

無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

(文献)

1. Eur. J. Pharmacol., Vol. 335, No. 2/3, p. 267-273(1997)
2. JP, 05-507918, A (ロート・レーン・ロレ・ソシエ・アノニム) 11. 11月. 1993(11. 11. 93)
3. JP, 54-151966, A (モンサント・カンパニー) 29. 11月. 1979(29. 11. 79)
4. JP, 55-015455, A (森下製薬株式会社) 2. 2月. 1980(02. 02. 80)

(説明)

・請求の範囲1~19について

国際調査報告で引用した上記文献1~4には、本願の請求の範囲1~16に記載される化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物、及びこれらを医薬として用いることについては記載も示唆もされていない。

したがって、本願の請求の範囲1~19に係る発明は、新規性及び進歩性を有する。

P C T

受理官庁記入欄

手数料計算用紙

願書附属書

出願人又は代理人の書類記号

98204M

国際出願番号

受理官庁の日付印

出願人

三菱化学株式会社

所定の手数料の計算

1. 及び2. 特許協力条約に基づく国際出願等に関する法律（国内法）
第18条第1項第1号の規定による手数料（注1）
（送付手数料【T】及び調査手数料【S】の合計）

95,000 円 T+S

国際手数料（注2）

基本手数料

国際出願に含まれる用紙の枚数 96 枚

最初の30枚まで

62,800 円 b1

66 × 1,450 =

95,700 円 b2

30枚を超える用紙の枚数 用紙1枚の手数料

b1及びb2に記入した金額を加算し、合計額をBに記入

158,500 円 B

指定手数料

国際出願に含まれる指定数（注3） 5

5 × 14,500 =

72,500 円 D

支払うべき指定手数料
の数（上限は11）
（注4）

1 指定当たりの手数料
（円）

B及びDに記入した金額を加算し、合計額をIに記入

231,000 円 I

4. 納付すべき手数料の合計

T+S及びIに記入した金額を加算し、合計額を合計に記入

326,000 円

合 計

（注1）送付手数料及び調査手数料については、合計金額を特許印紙をもって納付しなければならない。

（注2）国際手数料については、受理官庁である日本国特許庁の長官が告示する国際事務局の口座への振込みを証明する書面を提出することにより納付しなければならない。

（注3）願書第V欄でレ印を付した口の数。

（注4）指定数を記入する。ただし、11指定以上は一律11とする。

明 細 書

新規アルキルアミノ誘導体

技術分野

本発明は、シグマレセプター／結合部位に対してリガンドとして作用する新規化合物、及び該化合物を有効成分として含む医薬に関する。

背景技術

近年確認された脳のシグマレセプター／結合部位は、現在利用可能なドーパミンD₂受容体拮抗作用を有する抗精神病薬の副作用を解消した抗精神病薬を開発するための重要なターゲットである (J.M. Walker, W.D. Bowen, F.O. Walker, R.R. Matsumoto, B. de Costa and K. C. Rice, *Pharmacological Reviews*, 42, pp. 355-402, 1990; G. Debonnel, *J. Psychiatr. Neurosci.*, 18, 4, pp. 157-172, 1993; G. Debonnel and C. de Montigny, *Life Sciences*, 58, 9, pp. 721-734, 1996)。また、シグマリガンド (本明細書において「シグマレセプターリガンド」という場合がある) とそのレセプターがシナプトソーム内のカルシウムレベルを制御することでシグナル伝達系を調節することを示唆するデータが報告されている (P. J. Brent, H. Saunders and P. R. Dunkley, *Neurosci. Lett.*, 211, pp. 138-142, 1996)。

ここで用いられている“レセプター”という用語は膜結合型レセプター及び他の結合部位を意味するが、少なくとも二種のシグマレセプター・サブタイプ、即ちシグマ1及びシグマ2の存在が確認されており、シグマ結合部位の分類法が提案されている (R. Quirion, W.D. Bowen, Y. Itzhak, J.L. Junien, J.M. Musacchio, R.B. Rothman, T.P. Su, W. Tam and D.P. Taylor, *TiPS*, 13, pp. 85-86, 1992)。シグマ1結合部位の特徴は、ハロペリドール、ジーオートリルグアニジン (DTG) 及び (+) ペンタゾシンのような (+) ベンゾモルファンに対して親和性が高いことにあり、一方、シグマ2結合部位の特徴は、ハロペリドール及び DTG に対

する親和性は高いが、(+)ベンゾモルファンに対する親和性が低いことにある。

シグマ1リガンドは胃腸管に対する作用を有しており、さらに、シグマ1部位はシグマリガンドによるムスカリン様アセチルコリンレセプター・ホスホイノシチド応答に対する抑制を媒介しているらしい。シグマ1結合部位は、脳内に存在するだけではなく脾臓細胞上にも存在しており (Y. Lin, B.B. Whitlock, J.A. Pultz and S.A. Wolfe Jr, J. Neuroimmunol., 58, pp.143-154, 1995)、そのようなシグマリガンドが免疫系を抑制してしまうことがある (H.H. Garza, S. Mayo, W.D. Bowen, B.R. DeCosta and D.J.J. Carr, J. of Immunology, 151, 9, pp.4672-4680, 1993)。

シグマ2結合部位は、肝臓内 (A.E. Bruce, S.B. Hellewell and W.D. Bowen, Neurosci. Abstr., 16, 370, 1990; A.S. Basile, I.A. Paul and B. DeCosta, Eur. J. Pharmacol. Mol. Pharm. Sect., 227, pp.95-98, 1992; C. Torrence-Campbell and W.D. Bowen, Eur. J. Pharmacol., 304, pp.201-210, 1996)、腎臓内 (W.D. Bowen, G. Feinstein and J.S. Orringer, Soc. Neurosci. Abstr., 18, 456, abstract 195.8, 1992)、及び心臓内 (M. Dumontand S. Lemaire, Eur. J. Pharmacol., 209, pp.245-248, 1991)に多く存在している。

脳内のシグマ2結合部位は、視床下部、小脳、及び髄橋、延髄 (pons medulla) に存在している。ラット脳内の海馬、前頭葉、及び後頭葉では、シグマ1結合部位よりも大量に存在する (D.J. Mc Cann, A.D. Weissmann and T.P. Su, Soc. Neurosci. abstr. 18, 22, abstract 16.5, 1992)。モルモットの海馬シナプトソームには、 $[^3\text{H}]$ BIMU により選択的に標識されるシグマ2結合部位も存在している (D.W. Bonhaus, D.N. Loury, L.B. Jakeman, Z. To, A. DeSouza, R.M. Eglen and E.H.F. Wong, J. Pharmacol. Exp. Ther., 267, 2, pp.961-970, 1993)。シグマ2結合部位と皮質及び辺縁系との関係は、精神病の治療に用いられる化合物の有用性に支持を与えている (D.C. Mash and C.P. Zabetian, Synapse, 12, pp.195-205, 1992)。

シグマ2結合部位は、運動作用、特にジストニアに関与すると考えられてきた

(R. R. Matsumoto, M. K. Hemstreet, N. L. Lai, A. Thurkauf, B. R. DeCosta, K. C. Rice, S. B. Hellewell, W. D. Bowen and J. M. Walker, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 36, pp. 151-155, 1990)。しかしながら、錐体外路の機能障害の霊長類モデルにおいてはそのような作用を示す証拠はない (L. T. Meltzer, C. L. Christoffersen, K. A. Serpa, T. A. Pugsley, A. Razmpour and T. G. Heffner, *Neuropharmacology*, 31, 9, pp. 961-967, 1992)。

臨床上有効なドーパミン作動性抗精神薬であるハロペリドールはこれら二つのシグマサブタイプに対して高い親和性を示すが、中枢神経系に作用するハロペリドールの還元型代謝物は、ハロペリドールと比べるとドーパミンD₂よりもシグマ2レセプターに対して優れた親和性及び選択性を有している (J. C. Jaen. B. W. Caprathe, T. A. Pugsley, L. D. Wise and H. Akunne, *J. Med. Chem.*, 36, pp. 3929-3936, 1993)。事実、選択的な薬剤が利用できないためにシグマ2結合部位の薬理学的意義、分布、及びその機能に対する解明はなされていない。一方、近年の研究によってシグマ2部位が回腸の機能を調節する役割を果していることが示された (G. G. Kinney, E. W. Haris, R. Ray and T. J. Hudzik, *Europ. J. Pharmacol.*, 294, pp. 547-553, 1995)。これらのデータは選択性シグマ2リガンドが過敏性腸症候群の治療に有用であることを示唆している。

ヘテロアリアルアルキルアミノ誘導体に関しては多くの文献があるが、ヘテロアリアル部位がベンゾチアゾリン及びその類似化合物である化合物に関するデータはほとんどない。抗グルタミン酸作用を有する化合物としていくつかのポリフルオロアルコキシ-2-イミノベンゾチアゾリン類が報告されている。(P. Jimonet P., F. Audiau, M. Barreau, F. Beaudoin, J.-C. Blanchard, G. Dutruc-Rosset, C. Gueremy, P. Laduron, J. Le Blevec, S. Mignani, C. Nemecek, J. Rataud and J.-M. Stutzmann, presented at XIIth International Symposium on Medicinal Chemistry, Basel, Switzerland, 1992; P. Jimonet P., M. Barreau, J.-C. Blanchard, A. Boireau, A. Doble, P. Laduron, J. Lavayre, C. Malgouris, O. Piot, J. Pratt, J. Rataud, M. Reibaud, S. Mignani and J.-M. Stutzmann,

Bioorg. and Med. Chem., 2, 8, pp.793-798, 1994)。

また、特願昭 58-180481 号公報、国際公開 WO 87/02359, WO 87/02035 及び WO 87/02666, 並びに米国特許第 4,215,119 号明細書にはベンズイミダゾールメチルピペリジン誘導体が記載されている。欧州特許公開第 546,388 号にはクロマンのヘテロアリールメチルピペリジン誘導体が開示されているがベンゾチアゾリン誘導体の例示はない。国際公開 WO 93/22309 には 4-インドメチルー 1-[2'-フェニルー 2'-オキソエチル]ピペリジン類がセロトニン 5-HT₂ アンタゴニストとして開示されている。米国特許第 5,500,433 号明細書にはピペリジノエタノンがドパミンおよびセロトニンアンタゴニストとして記載されている。しかしながら、上記化合物はシグマ結合部位に対して親和性を持つことは知られていない。

発明の開示

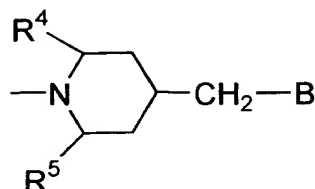
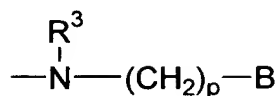
本発明の課題は、シグマ結合部位に対して優れた親和性を有する新規な化合物を提供することにある。また、本発明の別の課題は、上記の特徴を有する化合物を有効成分として含み、シグマリガンドの神経調節作用により惹起ないし促進される疾患の治療及び／又は予防に有用な医薬を提供することにある。

本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を行った結果、下記の式で表される化合物群がシグマ結合部位に対して高い親和性を有しており、シグマ 1 および／またはシグマ 2 に対する阻害定数 K_i が小さいこと、並びに、これらの化合物が従来公知の化合物と比べて全く異なる選択的な結合プロファイルを有しており、シグマリガンドの神経調節作用により惹起ないし促進される疾患の治療及び／又は予防に有用であることを見出した。本発明はこれらの知見を基にして完成されたものである。

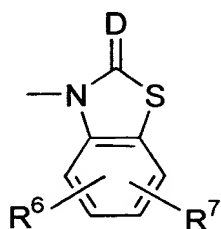
すなわち本発明は、下記式(I) : $X-Q-C(R^1)(R^2)-Z$

〔式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、又はアルケニル基を示し；

Zは下記のいずれかの基：



[式中、 R^3 はアルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、又はアルケニル基を示し； p は3～8の整数を示し； R^4 及び R^5 はそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基を示すか、又は R^4 及び R^5 は介在する他の原子と共に5～7員の複素環を示し；Bは下記の式：



(式中、 R^6 及び R^7 はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、ハロゲン化アルキル基、水酸基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、置換若しくは無置換のアミノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換のスルファモイル基、置換若しくは無置換のカルバモイル基、アシル基、シアノ基、及びアルキニル基からなる群より選ばれる置換基を示し；Dは硫黄原子、酸素原子、又は NR^8 で表される基（式中、 R^8 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アルケニル基、ハロゲン化アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換のスルファモイル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、置換若しくは無置換のカルバモ

イル基、アシル基、シアノ基、及びアルキニル基からなる群より選ばれる置換基を示す)を示す)で表される基を示す]を示し;

Xがアルキル基で置換されていてもよい単環若しくは多環のシクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アリール基、又はヘテロアリール基を示す場合には、Qは -CO- 、 -C(=NOH)- 、又は -C(Y)(A)- で表される基(式中、Yは水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、単環若しくは多環のシクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アリール基、アリール置換アルキル基、ヘテロアリール基、又はヘテロアリール置換アルキル基を示し、Aは -OR^9 で示される基(R^9 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アルケニル基、アリール基、アリール置換アルキル基、ヒドロキシアルキル基、又はアシル基を示す)を示す)を示し、Xが1又は2個のヘテロ原子を含む8ないし10員の2環性ヘテロアリール基を示す場合には、Qは単結合を示す]

で表わされる化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物を提供するものである。

別の観点からは、上記化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬が提供され、その好ましい態様として、シグマリガンドの神経調節作用により惹起ないし促進される疾患(例えば、中枢神経系疾患、胃腸疾患、又は心臓欠陥系疾患など)の治療及び/又は予防に用いる上記医薬が提供される。また、上記化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質からなるシグマリガンドが本発明により提供される。

さらに別の観点からは、上記の医薬、好ましくは医薬組成物の形態の上記医薬の製造のための上記化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質の使用と、シグマリガンドの神経調節作用により惹起ないし促進される疾患の治療及び/又は予防方法であって、上記化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質の有効量をヒト

を含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

発明を実施するための最良の形態

上記式(I)において、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、又はアルケニル基を示す。これらのうち、 R^1 及び R^2 は共に水素原子であることが好ましい。

本明細書において用いられる「アルキル基」という用語、又はアルキル基を構成要素として含む基について用いられる「アルキル」という用語には、例えば炭素原子数1ないし6個、好ましくは炭素原子数1ないし4個の直鎖又は分枝鎖のアルキル基が包含される。より具体的には、アルキル基として、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、及び *n*-ヘキシル基等を用いることができる。

本明細書において用いられる「シクロアルキル基」という用語、又はシクロアルキル基を構成要素として含む基について用いられる「シクロアルキル」という用語には、例えば、3ないし8員環、好ましくは3ないし6員環程度のシクロアルキル基（特に言及しない場合には単環性のシクロアルキル基）が包含される。これらのシクロアルキル基は環上に1個又は2個以上のアルキル基を有していてもよい。より具体的には、シクロアルキル基として、例えばシクロプロピル基、メチルシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、メチルシクロヘキシル基、ジメチルシクロヘキシル基などを用いることができる。

本明細書において用いられる「ヒドロキシアルキル基」という用語には、1個又は2個以上、好ましくは1個の水酸基を有するアルキル基が包含される。ヒドロキシアルキル基としては、好ましくは、炭素原子数2ないし6のヒドロキシアルキル基を用いることができ、より具体的には、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基、5-ヒドロキシペンチル基、又は6-

ヒドロキシヘキシル基等を用いることができる。

本明細書において用いられる「アルケニル基」という用語には、例えば炭素原子数2ないし6、好ましくは炭素原子数3ないし6の直鎖又は分枝鎖のアルケニル基であって、1個又は2個以上、好ましくは1個の二重結合を含むアルケニル基が包含される。アルケニル基としては、例えば、1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、4-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、又は2-ヘキセニル基等を用いることができる。アルケニル基に存在する二重結合はシス又はトランスのいずれの配置であってもよい。

Zが表す上記の基において、 R^3 はアルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、又はアルケニル基を示し；pは3～8の整数を示す。また、 R^4 及び R^5 はそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基を示すか、あるいは R^4 及び R^5 は介在する他の原子と共に5～7員の複素環を示す。これらのうち、 R^3 がアルキル基であり、pが3ないし6である化合物、並びに R^4 及び R^5 がそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基である化合物が好ましい。 R^3 としてはメチル基が好ましく、pは4であることが好ましく、 R^4 及び R^5 は共に水素原子であることが好ましい。

Bが示す上記の基において、 R^6 及び R^7 はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、ハロゲン化アルキル基、水酸基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、置換若しくは無置換のアミノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換のスルファモイル基、置換若しくは無置換のカルバモイル基、アシル基、シアノ基、及びアルキニル基からなる群より選ばれる置換基を示す。

本明細書において「ハロゲン原子」又は「ハロゲン化」という場合には、ハロゲン原子としてフッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれを用いてもよい。本明細書において用いられる「ハロゲン化アルキル基」という用語には、例えば、モノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチ

ル基、トリフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基、モノクロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基などが包含され、好ましい例としてトリフルオロメチル基が含まれる。

本明細書において用いられる「アルコキシ基」という用語、又はアルコキシ基を構成要素として含む基について用いられる「アルコキシ」という用語には、例えば炭素原子数1ないし6個、好ましくは炭素原子数1ないし4個の直鎖又は分枝鎖のアルコキシ基が包含される。より具体的には、アルコキシ基として、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、イソブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、又は *n*-ヘキシルオキシ基などを用いることができる。ハロゲン化アルコキシ基としては、例えば、トリフルオロメトキシ基、トリフルオロエトキシ基、モノクロロメトキシ基、トリクロロメトキシ基などを用いることができる。

アルコキシカルボニル基としては、例えば上記のアルコキシ基により構成されるアルコキシカルボニル基を用いることができ、より具体的には、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基などを用いることができる。アルキルチオ基としては、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、イソブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、及び *n*-ヘキシルチオ基等を挙げることができる。

置換アミノ基としては、例えば、モノアルキルアミノ基若しくはジアルキルアミノ基であるアルキルアミノ基、アルカノイルアミノ基若しくはアリールカルボニルアミノ基などのアシルアミノ基、アラルキルアミノ基、又はアルキルスルホンルアミノ基などを挙げることができる。より具体的には、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基などのアルキルアミノ基；アセチルアミノ基、トリフルオロアセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基、ベンゾイルアミノ基、*p*-メトキシベン

ゾイルアミノ基などのアシルアミノ基；ベンジルアミノ基、パラメトキシベンジルアミノ基などのアラルキルアミノ基；メチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、*n*-プロピルスルホニルアミノ基、*n*-ヘキシルスルホニルアミノ基などのアルキルスルホニルアミノ基を挙げることができる。

アルキルスルフィニル基としては、例えばメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、*n*-プロピルスルフィニル基、*n*-ブチルスルフィニル基、*n*-ペンチルスルフィニル基、又は *n*-ヘキシルスルフィニル基などを挙げることができる。アルキルスルホニル基としては、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、*n*-ブチルスルホニル基、*n*-ペンチルスルホニル基、又は *n*-ヘキシルスルホニル基などを挙げることができる。置換スルファモイル基としては、例えば1個又は2個のアルキル基で置換されたスルファモイル基を挙げることができ、より具体的には、メチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、又はジエチルアミノスルホニル基などを用いることができる。

置換カルバモイル基としては、例えば1個又は2個のアルキル基で置換されたカルバモイル基を挙げることができ、より具体的には、メチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基などを用いることができる。アシル基としては、アルカノイル基（アルキルカルボニル基、ハロゲン化アルキルカルボニル基など）、アリールカルボニル基、ヘテロアリールカルボニル基などを挙げることができる。より具体的には、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、トリフルオロメチルカルボニル基、ペンタフルオロエチルカルボニル基、ベンゾイル基、*p*-メトキシベンゾイル基、3-ピリジルカルボニル基などを用いることができる。アルキニル基としては、炭素原子数2ないし6個、好ましくは炭素原子数3ないし6個の直鎖又は分枝鎖のアルキニル基、例えば2-プロピニル基、3-ブチニル基、4-ペンチニル基、又は5-ヘキシニル基等を挙げることができる。

これらのうち、 R^6 及び R^7 がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキ

ル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基であることが好ましく、 R^6 が水素原子であることがより好ましい。 R^6 が水素原子であり、 R^7 が水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、トリフルオロメチル基、又はメトキシ基である化合物がさらに好ましく、特に好ましいのは R^6 が水素原子であり、 R^7 が塩素原子又は臭素原子の化合物である。 R^6 及び R^7 の置換位置は特に限定されないが、 R^6 が水素原子であり、 R^7 が水素原子以外の基である場合には、 R^7 は B で表されるベンゾチアゾリン-3-イル基の 6 位に置換していることが好ましい。

上記の式の B で表される基において、D は硫黄原子、酸素原子、又は NR^8 で表される基を示し、 R^8 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アルケニル基、ハロゲン化アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換のスルファモイル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、置換若しくは無置換のカルバモイル基、アシル基、シアノ基、及びアルキニル基からなる群より選ばれる置換基を示す。

シクロアルキル置換アルキル基としては、例えば、シクロプロピルメチル基、メチルシクロプロピルメチル基、シクロプロピルエチル基、シクロプロピルプロピル基、シクロブチルメチル基、シクロブチルエチル基、シクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、又はジメチルシクロヘキシルメチル基などを挙げることができる。アルコキシアルキル基としては、例えば 2-メトキシエチル基、3-メトキシプロピル基、2-エトキシエチル基、3-エトキシプロピル基、又は 3-プロポキシプロピル基等を挙げることができる。

アルコキシカルボニル基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、置換スルファモイル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、置換カルバモイル基、アシル基、及びアルキニル基としては、上記に例示したものをを用いることができる。これらのうち、 R^8 が水素原子、アルキル基、ハ

ロゲン化アルキル基、及びアシル基からなる群より選ばれる置換基であることが好ましく、 R^8 が水素原子、メチル基、エチル基、2,2,2-トリフルオロエチル基、アセチル基であることがより好ましい。

上記式(I)において、Xはアルキル基で置換されていてもよい単環又は多環のシクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アリール基、又はヘテロアリール基を示し、かつQが $-CO-$ 、 $-C(=NOH)-$ 、又は $-C(Y)(A)-$ で表される基(式中、Yは水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、単環若しくは多環のシクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アリール基、アリール置換アルキル基、ヘテロアリール基、又はヘテロアリール置換アルキル基を示し、Aは $-OR^9$ で示される基(R^9 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アルケニル基、アリール基、アリール置換アルキル基、ヒドロキシアルキル基、又はアシル基を示す)を示す)を示す。あるいは、Xは1又は2個のヘテロ原子を含む8ないし10員の2環性ヘテロアリール基を示し、かつQは単結合を示す。Qが単結合以外の基である場合には、 $-CH(OH)-$ 又は $-CO-$ であることが好ましい。

多環のシクロアルキル基としては、5ないし12員のポリシクロアルキル基、例えば、ノルボルニル基及びアダマンチル基等を挙げることができ、好ましくはアダマンチル基を用いることができる。シクロアルキル置換アルキル基としては上記に例示したものをを用いることができる。アリール基としては、1ないし3環系のアリール基を用いることができ、例えば、フェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基のほか、フェナントリル基、アントラセニル基などを用いることができる。

ヘテロアリール基としては酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子から選択される1ないし4個のヘテロ原子を環構成原子として含む5ないし10員の1ないし3環系の複素環基を用いることができる。例えば、フリル基(フラン環)、ベンゾフラニル基(ベンゾフラン環)、イソベンゾフラニル基(イソベンゾフラン環)、チエニル基(チオフェン環)、ベンゾチオフェニル基(ベンゾチオフェン環)、ピ

ロリル基（ピロール環）、イミダゾリル基（イミダゾール環）、ピラゾリル基（ピラゾール環）、チアゾリル基（チアゾール環）、ベンゾチアゾリル基（ベンゾチアゾール環）、イソチアゾリル基（イソチアゾール環）、ベンゾイソチアゾリル基（ベンゾイソチアゾール環）、トリアゾリル基（トリアゾール環）、テトラゾリル基（テトラゾール環）、ピリジル基（ピリジン環）、ピラジニル基（ピラジン環）、ピリミジニル基（ピリミジン環）、ピリダジニル基（ピリダジン環）、インドリル基（インドール環）、イソインドリル基（イソインドール環）、ベンゾイミダゾリル基（ベンゾイミダゾール環）、プリニル基（プリン環）、キノリル基（キノリン環）、イソキノリル基（イソキノリン環）、ジヒドロイソキノリル基（ジヒドロキノリン環）、フタラジニル基（フタラジン環）、ナフチリジニル基（ナフチリジン環）、キノキサリニル基（キノキサリン環）、シンノリル基（シンノリン環）、プテリジニル基（プテリジン環）、オキサゾリル基（オキサゾール環）、イソオキサゾリル基（イソオキサゾール環）、ベンゾオキサゾリル基（ベンゾオキサゾール環）、ベンゾイソオキサゾリル基（ベンゾイソオキサゾール環）、フラザニル基（フラザン環）等を用いることができる。

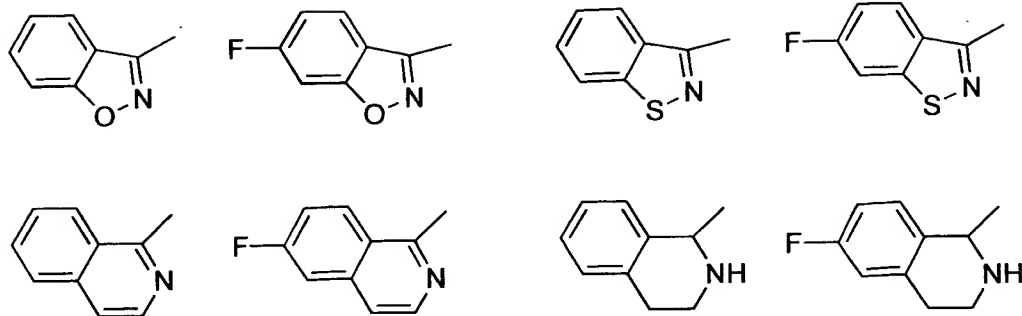
本明細書において「アリール基」又は「ヘテロアリール基」という場合、特に言及しない場合には、アリール基又はヘテロアリール基がその環上に1個又は2個以上の置換基を有している場合を包含しており、そのような置換基には、ハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、ハロゲン化アルキル基、水酸基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、置換若しくは無置換のアミノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換のスルファモイル基、置換若しくは無置換のカルバモイル基、アシル基、シアノ基、又はアルキニル基などが含まれる。これらの置換基としては、好ましくは上記に説明したものをを用いることができる。

Qが示す基-C(Y)(A)-において、Yは水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、単環若しくは多環のシクロアルキル基、シクロアルキル置換アル

キル基、アリール基、アリール置換アルキル基、ヘテロアリール基、又はヘテロアリール置換アルキル基を示す。Aは $-OR^9$ で示される基を示し、ここで R^9 は酸素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アルケニル基、アリール基、アリール置換アルキル基、ヒドロキシアルキル基、又はアシル基を示す。

上記のY及びAにおいて、アルキニル基、多環のシクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基、アシル基としては、上記に説明したものをを用いることができる。アリール置換アルキル基としては、例えばベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、3-フェニルプロピル基、1-ナフチルメチル基、又は2-ナフチルメチル基などを挙げるることができる。ヘテロアリール置換アルキル基としては上記のヘテロアリール基が置換したアルキル基を用いることができる。より具体的には、例えば2-フリルメチル基、3-フリルメチル基、2-チエニルメチル基、3-チエニルメチル基、1-イミダゾリルメチル基、2-イミダゾリルメチル基、2-チアゾリルメチル基、1-ピリジルメチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、1-キノリルメチル基、2-キノリルメチル基などをを用いることができる。

Xが1又は2個のヘテロ原子を含む8ないし10員の2環性ヘテロアリール基を示す場合には、Qは単結合を示す。8ないし10員の2環性ヘテロアリール基には、2環系の縮合ヘテロ芳香族基のほか、一方の環が飽和ないし部分的に還元されたヘテロアリール基を用いることができる。例えば、ベンゾフラニル基、インドリル基、ベンゾイソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンズイミダゾリル基、イソキノリニル基、キノリニル基、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル基、1,2,3,4-テトラヒドロキノリル基などをを用いることができる。Xとして好ましい基の具体例を以下に示す。



上記の式(I) に包含される化合物のうち、好ましい化合物群として、

(1) R^1 及び R^2 がそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基であり、 R^3 がアルキル基であり、 p が 4 であり、 R^4 及び R^5 がともに水素原子であり、 R^6 及び R^7 がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基であり、 R^8 が水素原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、及びアシル基からなる群より選ばれる置換基であり； X がアルキル基で置換されていてもよい単環若しくは多環のシクロアルキル基、置換若しくは無置換のフェニル基（該置換基はハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、シアノ基、及び置換若しくは無置換のアミノスルホニルオキシ基からなる群から選ばれる 1 個又は 2 個以上の置換基である）である場合には、 Q が $-CO-$ 、 $-C(=NOH)-$ 、又は $-C(Y)(A)-$ で表される基（式中、 Y は水素原子であり、 A は $-OR^9$ で示される基（ R^9 は水素原子、アルキル基、又はアシル基である）であり、 X が 1 又は 2 個のヘテロ原子を含む 8 ないし 10 員の 2 環性ヘテロアリール基である場合には、 Q が単結合である化合物を挙げることができる。

さらに好ましい化合物群として、

(2) R^3 がアルキル基であり、 R^4 及び R^5 が共に水素原子であり、 R^6 が水素原子であり、 R^7 が水素原子、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基であり、 X はアルキル基で置換されていてもよい単環若しくは多環のシクロアルキル基、置換若しくは無置換のフェニル基（該置換基はハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ

基、ハロゲン化アルコキシ基、シアノ基、及び置換若しくは無置換のアミノスルホニルオキシ基からなる群から選ばれる1個又は2個以上の置換基である)であり、かつQが-CO-、-C(=NOH)-、又は-C(Y)(A)-で表される基(式中、Yは水素原子であり、Aは-OR⁹で示される基(R⁹は水素原子、アルキル基、又はアシル基である)である)である化合物を挙げることができる。

特に好ましい化合物群として、(3) Xが置換又は無置換のフェニル基である上記(2)の化合物；(4) Xがp-フルオロフェニル基である上記(3)の化合物；(5) R⁶が水素原子であり、R⁷がハロゲン原子(好ましくはベンゾチアゾリン-3-イル基の6位に置換するハロゲン原子)であり、Dが酸素原子又はNR⁸で表される基(式中、R⁸は水素原子又はアルキル基である)である上記(3)又は(4)の化合物；(6) Qが-CO-又は-CH(OH)-である上記(3)ないし(5)の化合物を挙げることができる。

より具体的には、Xがp-フルオロフェニル基であり、R⁷が塩素原子であり、DがNHであり、Qが-CO-又は-CH(OH)-である上記化合物；Xがp-フルオロフェニル基であり、R⁷が塩素原子であり、DがNCH₃であり、Qが-CO-又は-CH(OH)-である上記化合物；Xがp-フルオロフェニル基であり、R⁷がフッ素原子であり、DがNHであり、Qが-CO-又は-CH(OH)-である上記化合物；Xがp-フルオロフェニル基であり、R⁷がトリフルオロメチル基であり、DがNHであり、Qが-CO-又は-CH(OH)-である上記化合物；Xがp-フルオロフェニル基であり、R⁷が臭素原子であり、Dが酸素原子であり、Qが-CO-又は-CH(OH)-である上記化合物；Xがp-フルオロフェニル基であり、R⁷が塩素原子であり、Dが酸素原子であり、Qが-CO-又は-CH(OH)-である上記化合物；Xがp-フルオロフェニル基であり、R⁷がフッ素原子であり、Dが酸素原子であり、Qが-CO-又は-CH(OH)-である上記化合物；及びXが無置換のフェニル基であり、R⁷が臭素原子であり、Dが酸素原子であり、Qが-CO-又は-CH(OH)-である上記化合物を挙げることができる。もつとも、本発明の化合物はこれらの好ましい化合物に限定されることはない。

本発明の特に好ましい化合物の具体例を以下の表に示すが、本発明の化合物は

これらに限定されることはない。下記に示される化合物群において、 R^1 及び R^2 はともに水素原子である。表中、例えば、X に関して「p-F-C₆H₄-」の標記は X がパラフルオロフェニル基であることを示し、 R^7 に関して「6-Cl」の標記は、ベンゾチアゾリン-3-イル基の 6 位に塩素原子が置換していることを示し、その他の標記も同様である。表 1 はメチレン型の化合物を示し、表 2 はピペリジン型の化合物を示す。これらのほか、本明細書の実施例に具体的に開示された化合物も本発明の特に好ましい化合物である。

表 1 - 1

化合物 No.	X	Q	R ³	p	D	R ⁶	R ⁷
1	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
2	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
3	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
4	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
5	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
6	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
7	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
8	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
9	C ₆ H ₅ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
10	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
11	アダマンチル	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
12	アダマンチル	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-Cl
13	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
14	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
15	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
16	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
17	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
18	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
19	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
20	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
21	C ₆ H ₅ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
22	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
23	アダマンチル	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
24	アダマンチル	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-Cl
25	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-F
26	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-F
27	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-F
28	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-F
29	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-F
30	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-F
31	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-F
32	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-F
33	C ₆ H ₅ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-F
34	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-F
35	アダマンチル	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-F
36	アダマンチル	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-F

表 1 - 2

37	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-F
38	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-F
39	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-F
40	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-F
41	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-F
42	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-F
43	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-F
44	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-F
45	C ₆ H ₅ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-F
46	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-F
47	アダマンチル	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-F
48	アダマンチル	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-F
49	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-CF ₃
50	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-CF ₃
51	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-CF ₃
52	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-CF ₃
53	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-CF ₃
54	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-CF ₃
55	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-CF ₃
56	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-CF ₃
57	C ₆ H ₅ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-CF ₃
58	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-CF ₃
59	アダマンチル	-CO-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-CF ₃
60	アダマンチル	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NH	H	6-CF ₃
61	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
62	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
63	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
64	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
65	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
66	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
67	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
68	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
69	C ₆ H ₅ -	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
70	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
71	アダマンチル	-CO-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃
72	アダマンチル	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=NCH ₃	H	6-CF ₃

表 1 - 3

73	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Br
74	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Br
75	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Br
76	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Br
77	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Br
78	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Br
79	C ₆ H ₅ -	-CO-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Br
80	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Br
81	アダマンチル	-CO-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Br
82	アダマンチル	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Br
83	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Cl
84	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Cl
85	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Cl
86	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Cl
87	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Cl
88	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Cl
89	C ₆ H ₅ -	-CO-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Cl
90	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Cl
91	アダマンチル	-CO-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Cl
92	アダマンチル	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=0	H	6-Cl
93	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=0	H	6-F
94	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=0	H	6-F
95	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=0	H	6-F
96	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=0	H	6-F
97	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CO-	CH ₃ -	4	=0	H	6-F
98	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=0	H	6-F
99	C ₆ H ₅ -	-CO-	CH ₃ -	4	=0	H	6-F
100	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=0	H	6-F
101	アダマンチル	-CO-	CH ₃ -	4	=0	H	6-F
102	アダマンチル	-CH(OH)-	CH ₃ -	4	=0	H	6-F

表 2 - 1

化合物 No.	X	Q	R ⁴	R ⁵	D	R ⁶	R ⁷
103	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NH	H	6-Cl
104	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-Cl
105	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NH	H	6-Cl
106	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-Cl
107	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NH	H	6-Cl
108	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-Cl
109	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NH	H	6-Cl
110	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-Cl
111	C ₆ H ₅ -	-CO-	H	H	=NH	H	6-Cl
112	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-Cl
113	アタマンチル	-CO-	H	H	=NH	H	6-Cl
114	アタマンチル	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-Cl
115	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-Cl
116	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-Cl
117	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-Cl
118	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-Cl
119	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-Cl
120	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-Cl
121	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-Cl
122	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-Cl
123	C ₆ H ₅ -	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-Cl
124	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-Cl
125	アタマンチル	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-Cl
126	アタマンチル	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-Cl
127	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NH	H	6-F
128	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-F
129	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NH	H	6-F
130	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-F
131	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NH	H	6-F
132	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-F
133	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NH	H	6-F
134	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-F
135	C ₆ H ₅ -	-CO-	H	H	=NH	H	6-F
136	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-F
137	アタマンチル	-CO-	H	H	=NH	H	6-F
138	アタマンチル	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-F

表 2 - 2

139	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-F
140	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-F
141	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-F
142	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-F
143	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-F
144	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-F
145	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-F
146	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-F
147	C ₆ H ₅ -	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-F
148	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-F
149	アダマンチル	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-F
150	アダマンチル	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-F
151	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NH	H	6-CF ₃
152	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-CF ₃
153	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NH	H	6-CF ₃
154	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-CF ₃
155	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NH	H	6-CF ₃
156	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-CF ₃
157	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NH	H	6-CF ₃
158	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-CF ₃
159	C ₆ H ₅ -	-CO-	H	H	=NH	H	6-CF ₃
160	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-CF ₃
161	アダマンチル	-CO-	H	H	=NH	H	6-CF ₃
162	アダマンチル	-CH(OH)-	H	H	=NH	H	6-CF ₃
163	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-CF ₃
164	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-CF ₃
165	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-CF ₃
166	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-CF ₃
167	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-CF ₃
168	p-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-CF ₃
169	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-CF ₃
170	p-CF ₃ -C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-CF ₃
171	C ₆ H ₅ -	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-CF ₃
172	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-CF ₃
173	アダマンチル	-CO-	H	H	=NCH ₃	H	6-CF ₃
174	アダマンチル	-CH(OH)-	H	H	=NCH ₃	H	6-CF ₃

表 2 - 3

175	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=0	H	6-Br
176	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=0	H	6-Br
177	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=0	H	6-Br
178	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=0	H	6-Br
179	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=0	H	6-Br
180	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=0	H	6-Br
181	C ₆ H ₅ -	-CO-	H	H	=0	H	6-Br
182	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	H	H	=0	H	6-Br
183	アダマンチル	-CO-	H	H	=0	H	6-Br
184	アダマンチル	-CH(OH)-	H	H	=0	H	6-Br
185	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=0	H	6-Cl
186	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=0	H	6-Cl
187	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=0	H	6-Cl
188	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=0	H	6-Cl
189	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=0	H	6-Cl
190	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=0	H	6-Cl
191	C ₆ H ₅ -	-CO-	H	H	=0	H	6-Cl
192	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	H	H	=0	H	6-Cl
193	アダマンチル	-CO-	H	H	=0	H	6-Cl
194	アダマンチル	-CH(OH)-	H	H	=0	H	6-Cl
195	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=0	H	6-F
196	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=0	H	6-F
197	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=0	H	6-F
198	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=0	H	6-F
199	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=0	H	6-F
200	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=0	H	6-F
201	C ₆ H ₅ -	-CO-	H	H	=0	H	6-F
202	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	H	H	=0	H	6-F
203	アダマンチル	-CO-	H	H	=0	H	6-F
204	アダマンチル	-CH(OH)-	H	H	=0	H	6-F
205	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=0	H	5-Br
206	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=0	H	5-Br
207	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=0	H	5-Br
208	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=0	H	5-Br
209	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=0	H	5-Br
210	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=0	H	5-Br

表 2 - 4

211	C ₆ H ₅ -	-CO-	H	H	=O	H	5-Br
212	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	H	H	=O	H	5-Br
213	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=O	H	5-Cl
214	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=O	H	5-Cl
215	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=O	H	5-Cl
216	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=O	H	5-Cl
217	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=O	H	5-Cl
218	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=O	H	5-Cl
219	C ₆ H ₅ -	-CO-	H	H	=O	H	5-Cl
220	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	H	H	=O	H	5-Cl
221	p-F-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=O	H	5-F
222	p-F-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=O	H	5-F
223	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=O	H	5-F
224	p-Cl-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=O	H	5-F
225	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CO-	H	H	=O	H	5-F
226	p-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	-CH(OH)-	H	H	=O	H	5-F
227	C ₆ H ₅ -	-CO-	H	H	=O	H	5-F
228	C ₆ H ₅ -	-CH(OH)-	H	H	=O	H	5-F

上記の式(I) で表される本発明の化合物は1又は2以上の不斉炭素を有する場合があります、光学異性体として存在することができる。ラセミ体及び純粋な形態の光学異性体、並びに任意の光学異性体の混合物のいずれも本発明の範囲に含まれる。ラセミ体は当業者に周知の方法により純粋な形態の光学異性体に分離することが可能である。また、2以上の不斉炭素に基づくジアステレオ異性体又はそれらの任意の混合物も本発明の範囲に包含される。上記式(I) で表される本発明の化合物の酸付加塩、好ましくは薬理学的に許容され得る酸付加塩、水和物、及び任意の溶媒和物も本発明の範囲の包含される。

本発明の化合物が形成し得る塩としては、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、グリコール酸塩、メタンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等

のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩等のアンモニウム塩等を挙げることができる。また本発明の化合物が形成し得る溶媒和物の溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、アセトン、酢酸エチル等を挙げることができる。もっとも、塩又は溶媒和物の形態は上記に例示したものに限定されることはない。

本発明の化合物はシグマ結合部位に対して高い親和性を有している（本明細書において、ある化合物について「シグマリガンド」であるという場合には、その化合物が上記の性質を有することを意味している）。従って、本発明の化合物は、ヒトを含む哺乳類、好ましくはヒトにおいて、シグマリガンドの神経調節作用により惹起ないし促進される各種疾患や症状の治療及び／又は予防のための医薬として有用である。そのような疾患としては、例えば、中枢神経系疾患、胃腸疾患、及び心臓血管系疾患を挙げることができる。

中枢神経系疾患としては、例えば、不安、鬱病または情緒異常症、精神分裂病、麻薬中毒または麻薬耽溺、疼痛、運動異常、脳血管障害、てんかん、アルツハイマー病を含む痴呆症、パーキンソン症候群、脳腫瘍、及び注意欠陥障害などを挙げることができる。胃腸疾患としては、例えば、過敏性大腸症候群、過敏結腸、痙攣性結腸、粘膜性大腸炎、小腸結腸炎、憩室炎、及び赤痢を挙げることができる。また、心臓血管系疾患としては、例えば、高血圧症、不整脈、及び狭心症を挙げることができる。もっとも、本発明の医薬の適応対象はこれらの具体的疾患及び／又は症状に限定されることはなく、生体内シグマリガンドが関与する各種の疾患及び／又は症状の治療及び／又は予防に適用可能である。

本発明の医薬の有効成分としては、上記化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる1又は2以上の物質を用いることができる。本発明の医薬の投与経路は特に限定されず、経口的または非経口的に投与することができる。本発明の医薬としては、上記物質をそのまま患者に投与してもよいが、好ましくは、有効成分と薬理学的及び製剤学的に許容しうる添加物を含む医薬組成物の形態の製剤として投与すべきである。薬理学的及び製剤学的

に許容しうる添加物としては、例えば、賦形剤、崩壊剤ないし崩壊補助剤、結合剤、滑沢剤、コーティング剤、色素、希釈剤、基剤、溶解剤ないし溶解補助剤、等張化剤、pH 調節剤、安定化剤、噴射剤、及び粘着剤等を用いることができる。経口投与に適する製剤の例としては、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、液剤、又はシロップ剤等を挙げることができ、非経口投与に適する製剤としては、例えば、注射剤、点滴剤、軟膏剤、クリーム剤、経皮吸収剤、点眼剤、点耳剤、吸入剤、又は坐剤などを挙げることができるが、製剤の形態はこれらに限定されることはない。

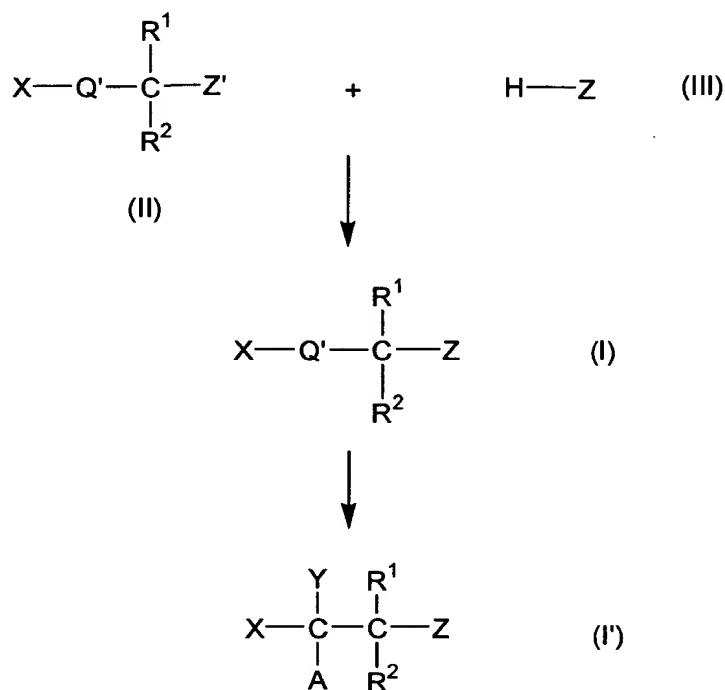
経口投与に適する製剤には、添加物として、例えば、ブドウ糖、乳糖、D-マンニトール、デンプン、又は結晶セルロース等の賦形剤；カルボキシメチルセルロース、デンプン、又はカルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤又は崩壊補助剤；ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、又はゼラチン等の結合剤；ステアリン酸マグネシウム又はタルク等の滑沢剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、白糖、ポリエチレングリコール又は酸化チタン等のコーティング剤；ワセリン、流動パラフィン、ポリエチレングリコール、ゼラチン、カオリン、グリセリン、精製水、又はハードファット等の基剤を用いることができる。注射あるいは点滴用に適する製剤には、注射用蒸留水、生理食塩水、プロピレングリコール等の水性あるいは用時溶解型注射剤を構成しうる溶解剤又は溶解補助剤；ブドウ糖、塩化ナトリウム、D-マンニトール、グリセリン等の等張化剤；無機酸、有機酸、無機塩基又は有機塩基等の pH 調節剤等の製剤用添加物を用いることができる。

本発明の医薬の投与量は、適用すべき疾患の種類、予防又は治療の目的、患者の年齢、体重、症状などの条件に応じて適宜増減すべきであるが、一般的には、成人の一日あたりの投与量は、経口投与において約 0.05~500 mg 程度である。一般的には、上記の投与量を一日あたり一回から数回に分けて投与することができるが、数日ごとに投与してもよい。

式(I) で示される本発明の化合物の製造方法は特に限定されないが、例えば、

下記の方法のいずれかの方法に従って製造することができる。また、本明細書の実施例には、本発明の化合物のうちの好ましい化合物について、より具体的に製造方法が示されている。当業者は、以下の一般的説明及び実施例の具体的説明を参照し、必要に応じて出発原料、反応条件、反応試薬などを適宜修飾ないし改変することにより、式(I) に包含される本発明の化合物をいずれも製造することができる。

スキーム A :



式 (II) の化合物 (式中、Z' は塩素原子、臭素原子、若しくはヨウ素原子のようなハロゲン原子、又はトシラート若しくはメシラート等を示し、Q' は単結合又は-CO-を示す) を H-Z (Zは上記と同義である) で示される求核性アミノ誘導体(III) と反応させて、対応する化合物(I) を得ることができる。通常、この反応はトリエチルアミン、炭酸水素ナトリウム、又は炭酸カリウムのような塩基の存在下にジメチルホルムアミド、エタノール、又はアセトニトリルのような極性溶媒中に行えばよい。

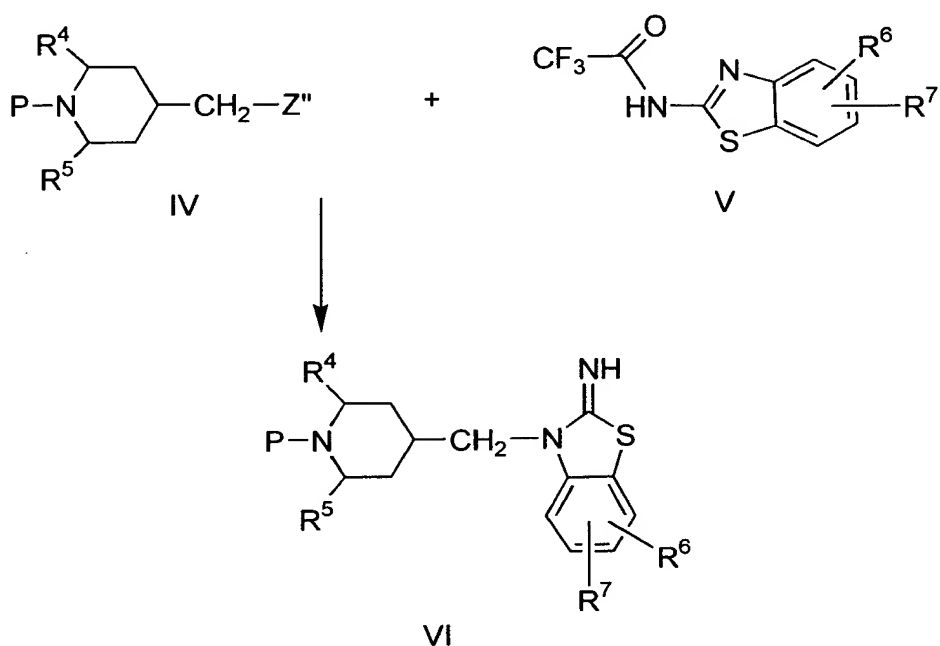
Q' が-CO-の場合、このアミノケト誘導体(I) を還元することにより、式(I') においてAが水酸基でありYが水素原子であるヒドロキシ誘導体を得ることができる。一般的には、還元は水素化ホウ素ナトリウムを用い、エタノール、メタノール、又はテトラヒドロフランなどの有機溶媒中で室温下に行うことができる。このアミノケト誘導体(I) を例えば Y-MgBr のような有機金属試薬と反応させても、式(I')においてAが水酸基の化合物を製造することができる。

アシルオキシ及びアルコキシ化合物は、遊離のヒドロキシ誘導体から出発して通常の方法により製造することができる。O-アルキル誘導体は、スルホニルエステル中間体の加溶媒分解により製造すればよい [Advanced Organic Chemistry, J. March. John Wiley & sons, New York, pp.264-317, 1985]。カンファースルホネートのようなキラルスルホニルエステル誘導体の加溶媒分解によりキラルエーテルを得ることもできる。Q' が-CO-の場合のケト誘導体(I) のオキシムは、Organic Functional Group Preparation Vol. III, S.R. Sandler and W. Karo, Academic Press, London, pp.430-481, 1989 に記載されているようなオキシム化法により製造することができる。

式(II)の化合物は市販のものを用いるか、あるいはメチル基 (Qが単結合の場合) またはメチルケトン基 (Qが-CO-の場合) を出発原料としてハロゲン化を行うかあるいはこれに準ずる方法によって得られる。ベンゾイソオキサゾリン誘導体及びベンゾイソチオオキサゾリン誘導体の合成においては、既知の文献 [H. Uno, M. Kurokawa, K. Natsuka, Y. Yamato and H. Nishimura, Chem. Pharm. Bull., 24(4), pp.632-643, 1976; H. Uno and M. Kurokawa, Chem. Pharm. Bull., 26(12), pp.3888-3891, 1978] に記載の方法がその一例として挙げられる。

上記スキームAに記載の出発原料の化合物(III) においてDが NR⁸ である化合物は、下記スキームに示す方法により製造することができる。これらのスキームにおいては目的の誘導体としてピペリジン環を有するものを記載したが、非環式の化合物も同様に製造できる。スキーム中に示した化合物の置換基Pは、Protective Groups in Organic Synthesis [T.W. Greene and P.G.M. Wuts, John

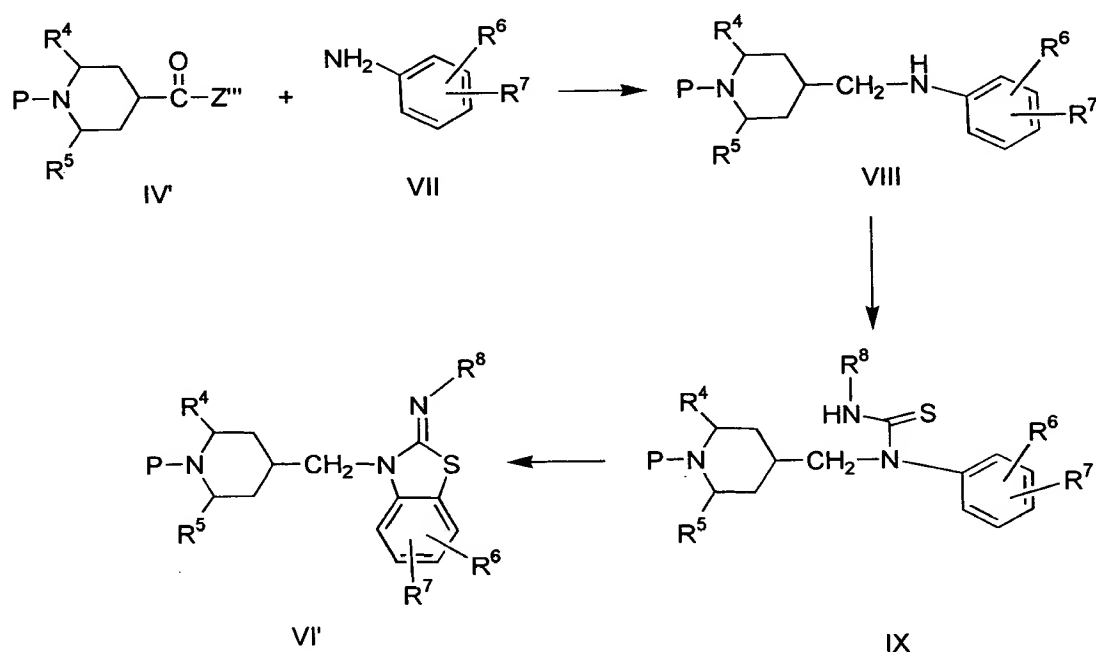
Wiley & Sons, New York, 1991] に記載されているようなアミノ基の保護基を示し、該保護基は容易に除去されて式(III) のピペリジン化合物を与える。



トリフルオロアセトアミド前駆体(V) のN-アルキル化は、式(IV)の活性化された誘導体 ((IV)式中、Z'' は塩素原子、臭素原子若しくはヨウ素原子のようなハロゲン原子、又はトシラート若しくはメシラートなどを示す) を用いて行うことができる。N-アルキル化反応は、好ましくはジメチルホルムアミド中で塩基としての水素化ナトリウムの存在下に 50℃以上の温度で行うことができる。所望により、反応には1モル当量以下のヨウ化物塩 (例えば NaI, KI)を触媒として添加することができる。また、この反応は、溶媒としてトルエンを用い、塩基として水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウムを用いて、触媒量のテトラブチルアンモニウム硫酸水素塩または他の適当な塩の存在下に相間移動法で行ってもよい。誘導体(V) のN-アルキル化は、ミツノブ反応 (O. Mitsunobu, Synthesis, pp. 1-28, 1981) に従い、式(IV)のヒドロキシ誘導体 ((IV)式中、Z''=OH) を用いて直接行うことができる。

トリフルオロアセトアミド(V) は、1当量の塩基の存在下で 2-アミノベンゾ

チアゾール誘導体に無水トリフルオロ酢酸を反応させることにより製造できる。2-アミノベンゾチアゾール類は市販のものを用いるか、あるいは R. Schubart らの方法により合成することができる [R. Schubart, H. Kropf and F. Wohrle in Methoden der Organischen Chemie, Houben-Weil, stuttgart-New-York: Thieme, Band E-8b, pp. 865-1062, 1994]。誘導体(VI)のイミノ基は、既知の方法によりカルボキサミド誘導体、ウレア誘導体、又はカルバモイル誘導体に変換することができる。また、(VI)のカルボキサミド誘導体の還元により 2-アルキルイミノベンゾチアゾリン誘導体を得ることができる。好ましい還元剤としては水素化ホウ素塩類やボラン試薬が挙げられる。スルホンアミド誘導体、スルホニルウレア誘導体あるいはスルファモイル誘導体も同様に(VI)から製造することができる。

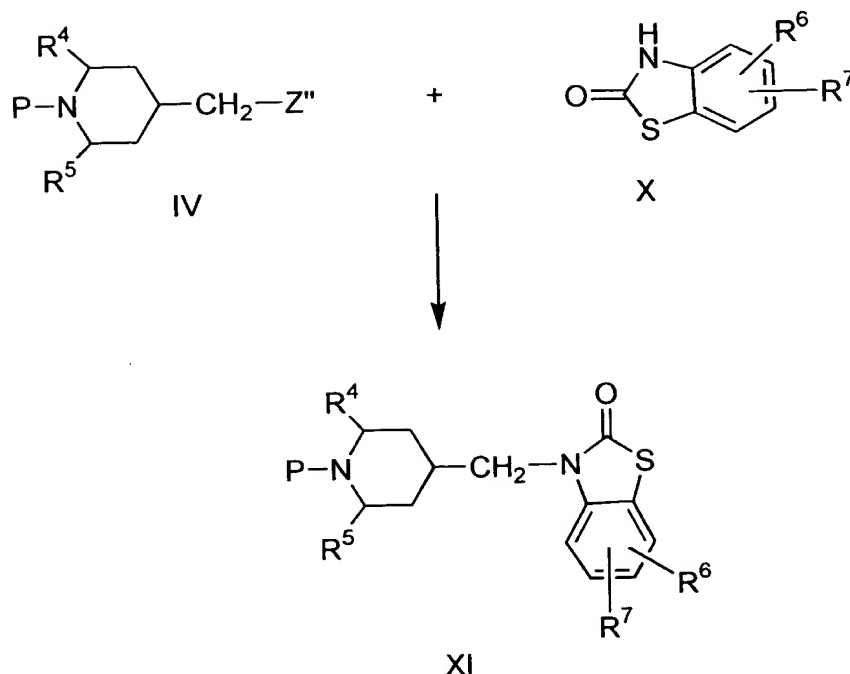


一般式 (VI') で表わされるベンゾチアゾリン誘導体の他の合成法を上記スキームに示す。アニリン誘導体(VII)のアシル化は、式(IV')の化合物((IV')式中、Z''' は水酸基もしくは塩素原子のようなハロゲン原子、又はメシラート等を示す)を用いて既知の方法に従って行うことができる。得られたアミド化合物の還元は、水素化アルミニウムリチウム等の還元剤を用いて、テトラヒドロフラン等

の有機溶媒中で行うことができ、式(VIII)で示されるアミノ誘導体を得ることができる。式(IX)で示されるチオウレア誘導体は、アミノ誘導体(VIII)とイソチオシアン酸エステル類との反応によって合成することができる。

チオウレア誘導体(IX)の酸化的環化によるベンゾチアゾリン誘導体(VI')の合成は、文献記載の方法 [R. Schubart, H. Kropf and F. Wöhrle in Methoden der Organischen Chemie, Houben-Weil, Stuttgart-New-York: Thieme, Band E-8b, pp. 865-1062, 1994]により行うことができる。ここで、R⁸が水素原子の場合には、チオシアン酸ナトリウム、チオシアン酸カリウムあるいはチオシアン酸アンモニウム等のチオシアン酸塩類と臭素を用いて中間体(VIII)をメタノールや酢酸等の溶媒中で反応させることにより、ベンゾチアゾリン誘導体(VI' 式中、R⁸=H)を得ることができる。

上記スキームAに記載の出発原料の化合物(III)において D が酸素原子である場合、その合成は、下記スキームに示す方法により製造することができる。これらのスキームにおいては目的の誘導体としてピペリジン環を有するものを記載したが、非環式の化合物も同様に製造できる。スキーム中に示した化合物の置換基 P は、Protective Groups in Organic Synthesis [T. W. Greene and P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, New York, 1991] に記載されているようなアミノ基の保護基を示し、該保護基は容易に除去されて式(III)のピペリジン化合物を与える。

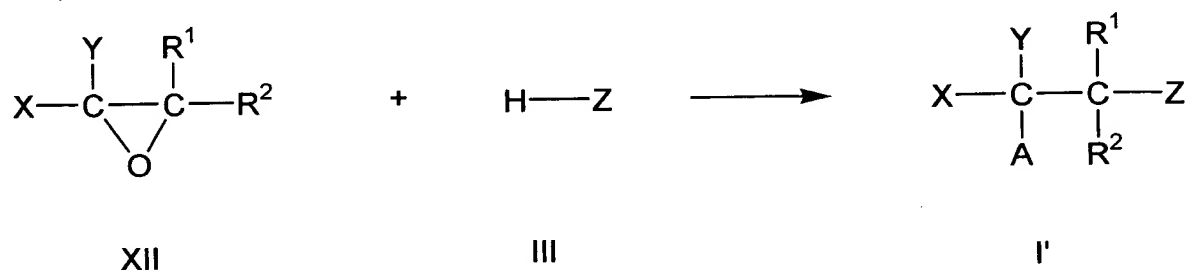


2-オキソベンゾチアゾリン誘導体(X)のN-アルキル化は、式(IV)の活性化された誘導体((IV)式中、Z''は塩素原子、臭素原子若しくはヨウ素原子のようなハロゲン原子、又はトシラート若しくはメシラートなどを示す)を用いて行うことができる。N-アルキル化反応は、好ましくはジメチルイミダゾリジノン中で塩基としての水素化ナトリウムの存在下に室温以上の温度で行うことができる。所望により、反応には1モル当量以下のヨウ化物塩(例えば NaI, KI)を触媒として添加することができる。また、この反応は溶媒としてジメチルホルムアミドを用い、塩基として炭酸カリウムを用いて 50℃以上の温度で行ってもよい。誘導体(X)のN-アルキル化は、ミツノブ反応 (O. Mitsunobu, Synthesis, pp.1-28, 1981) に従い、式(IV)のヒドロキシ誘導体((IV)式中、Z''=OH)を用いて直接行うことができる。

2-オキソベンゾチアゾリン誘導体(X)は、市販のものを用いるか、あるいは 2-アミノベンゾチアゾール類を出発原料として、R.R. Gupta らの方法により (Synthetic Communications, 17(2), 229-240(1987))、2-アミノチオフェノール誘導体へと導いた後、好ましくはテトラヒドロフラン中で 1,1'-カルボニルビ

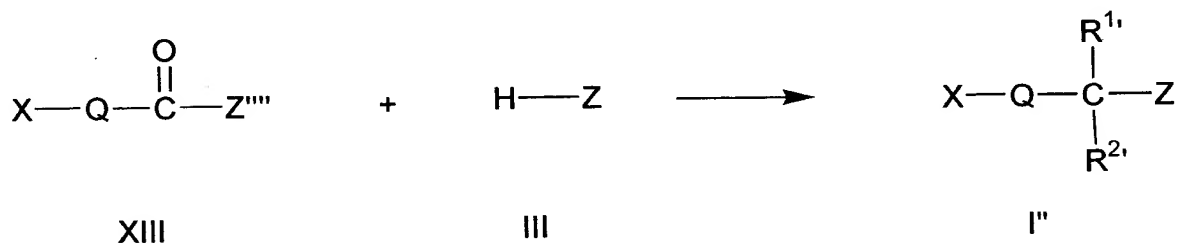
ス-1H-イミダゾールと反応させることにより合成することができる。

スキーム B :



式(I')においてAが-OH である化合物の別の合成経路をスキームBに示す。エポキシ誘導体の加アミノ化分解は、通常、エタノールのような溶媒中で反応試薬を加熱することにより行われるが [N.S. Isaacs and R.E. Parker, J., pp. 3497-3504, 1960]、触媒として金属塩を用いてもよい [M. Chini P. Crotti and F. Macchia, Tetrahedron Letters, 31(32), pp. 4661-4664, 1990]。エポキシ誘導体(XII) は、アルケニル誘導体を酸化するか、ハロヒドリン化合物から脱ハロゲン化水素を行うか、あるいはカルボキシアリドとジメチルスルホニウムメチリドとを反応させることにより製造することができる [T. Kutsuma, I. Nagayama, T. Ozaki, T. Sakamoto, S. Akaboshi, Heterocycles, 8, pp. 397-401, 1977]。なお、出発物質のエポキシ誘導体(XII)として光学活性体を用いると、光学活性なアミノアルコール化合物(I')を得ることができる。

スキーム C :



式(I'') (式中、 $R^{1'}=R^{2'}=H$)で示される化合物は、式(XIII)の化合物 ((XIII)式中、 Z''' は水酸基もしくは塩素原子のようなハロゲン原子、又はメシラートなどを示す) とアミノ誘導体(III) との縮合、続いて得られるアミド中間体の還元によっても得ることができる。縮合反応は、 Z''' の種類によりジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤の存在下 (Z が水酸基の場合) 又は非存在下に行なわれる。還元反応は、ボランジメチルスルフィド、アルミニウムハイドライド等の還元剤を用いて行うことができる。

なお、上記の方法において出発原料として用いる化合物はラセミ体でも所望の光学活性型でもよく、それらに対応してラセミまたは光学活性化合物を製造することが可能である。また、所望の光学活性体を周知・慣用の方法に従って光学分割により製造することも可能である。塩基性の式(I)の化合物は、種々の無機及び有機酸との間で酸付加塩、好ましくは薬理学的に許容される塩を生成し得る。これらの塩は、式(I)の塩基性化合物を適当な有機溶媒、例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、又は酢酸エチル中で鉍酸または有機酸で処理することにより容易に製造することができる。

実施例

以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されることはない。

実施例1 : (R,S)-1-(1-アダマンチル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2 塩酸塩 (表2の化合物114)

a) ピペリジン-1,4-ジカルボン酸、1-tert-ブチルエステル

水 86 ml 及び tert-ブチルアルコール 176 ml 中のイソニペコチン酸 (60 g, 464 mmol) 及び水酸化ナトリウム (37.6 g, 940 mmol) の溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート (101.1 g, 464 mmol) を攪拌しつつ添加した。添加終了後、上記混

合物に tert-ブチルアルコール (100 ml) を加えて室温で 3 時間攪拌し、得られた溶液を水 (200 ml) で希釈し、150 ml のペンタンで 2 回抽出した。水層を冷却下に 70 g の硫酸水素カリウムで酸性にし、酢酸エチルで抽出した。標準的な後処理後に表記化合物 102.3 g (収率 96%) を白色粉末として得た。融点 144-146°C。

b) tert-ブチル 4-(ヒドロキシメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

1,2-ジメトキシエタン 60 ml に溶解した実施例 1(a) で得られた化合物 (13.74 g, 60 mmol) 中に、冷却下 (-15 °C) で N-メチルモルホリン (6.66 ml, 60 mmol) 及びクロロギ酸イソブチル (8.16 ml, 60 mmol) を連続して添加し、10 分後に沈殿を濾去し、60 ml の 1,2-ジメトキシエタンで洗浄した。氷-塩浴中で冷却下、上記の濾液に水素化ホウ素ナトリウム (3.42 g, 90 mmol) の水溶液 30 ml を注意深く滴下した。添加終了後、混合物を 45 分間攪拌し、その後 800 ml の水を添加し、目的のアルコール化合物を酢酸エチル 400 ml で抽出し、有機層を 0.05 N の塩酸、水及び炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で順次洗浄した。乾燥後、溶媒を減圧留去して表記化合物 9.8 g (収率 75%) を無色油状物として得た。室温で放置すると該油状物は白色固体を与えた。融点 74-76 °C。

c) tert-ブチル 4-(メタンスルホニルオキシメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

乾燥テトラヒドロフラン 350 ml 中に溶解した実施例 1(b) で得られた化合物 (26.8 g, 125 mmol) 及びトリエチルアミン (19.1 ml, 137.5 mmol) の溶液に、氷冷下でメタンスルホニルクロライド (11.3 ml, 137.5 mmol) を滴下した。20 分間攪拌した後に水を添加し、反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で洗浄した後、標準的な後処理を行い表記化合物を白色固体として得た (収率: 定量的)。融点 72-74°C。

d) 6-クロロ-2-トリフルオロアセチルアミノベンゾチアゾール

2-アミノ-6-クロロベンゾチアゾール (51.3 g, 278 mmol) 及びトリエチルアミン (44 ml, 306 mmol) を酢酸エチル (450 ml) とテトラヒドロフラン (350 ml) の

混合溶媒に溶解し、氷冷下無水トリフルオロ酢酸 (43.2 ml, 306 mmol) を滴下し、滴下終了後、室温に戻し1時間攪拌した。その後、水 500 ml を添加し酢酸エチルで抽出し、有機層を水、炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた固体を酢酸エチル-ヘキサン(3:7)の混合溶媒で洗浄し表記化合物 69.6 g(収率 89%) を白色固体として得た。融点 232-234°C。

e) tert-ブチル 4-(6-クロロ-2-トリフルオロアセチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 1(d) で得られた化合物 (28.05 g, 100 mmol) をジメチルホルムアミド (300 ml) 中に溶解し、ジメチルホルムアミド 80 ml 中に懸濁した水素化ナトリウム (オイル中 60% 含有物, 4 g, 100 mmol) 溶液中に添加した。反応混合物を窒素雰囲気下に室温で 20 分間攪拌し、その後、ジメチルホルムアミド (200 ml) に溶解した実施例 1(c) で得られたメタンスルホネート (29.3 g, 100 mmol) 溶液及びヨウ化ナトリウム (5g, 33 mmol) を添加し、反応液を 85°C で 28 時間加熱攪拌した。冷却後、反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、標準的な後処理により褐色の固体を得た。得られた固体を酢酸エチル-ヘキサン(3:7)の混合溶媒で洗浄し表記化合物を収率 63% で白色固体として得た。融点 197-199°C。Rf = 0.45 (酢酸エチル/ヘキサン 2:8)。

f) tert-ブチル 4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 1(e) で得られた化合物 (27.4 g, 58 mmol) をメタノール (400 ml) に溶解し、10% 炭酸カリウムのメタノール-水(7:3)の混合溶液 200 ml を添加した。反応液を室温で1時間攪拌した後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して表記化合物を白色固体として得た (収率: 定量的)。融点 142-144°C。Rf = 0.3 (酢酸エチル/ヘキサン 3:7)。

¹H-NMR (CDCl₃) : 7.23(d, 1H), 7.16(dd, 1H), 6.74(d, 1H), 4.1(m, 2H), 3.8(d, 2H),

2.65(m, 2H), 2.1(m, 1 H), 1.64(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.25(m, 2H).

g) 4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン

実施例 1(f) で得られた化合物 (7.7 g, 19 mmol) を酢酸エチル 80 ml に溶解し、4N 塩酸/酢酸エチル溶液 15 ml (60 mmol) を添加し反応液を還流下に 4 時間攪拌した。冷却後、得られた固体を濾過し酢酸エチルで洗浄して、表記化合物の塩酸塩を白色固体として得た。融点 296-298°C。この塩酸塩を 0.5N の水酸化ナトリウム水溶液で処理して塩化メチレンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後に溶媒を留去して、表記化合物 4.4 g (収率 89%) を白色固体として得た。融点 115-117°C。¹H-NMR (CDCl₃): 7.27(d, 1H), 7.17(dd, 1H), 6.74(d, 1H), 3.78(d, 2H), 3.06(m, 2H), 2.58(dt, 2H), 2.05(m, 1H), 1.64(m, 3H), 1.26(dq, 2H).

h) 3-[[1-[2-(1-アダマンチル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン

実施例 1(g) で得られた化合物 (1.6 g, 5.7 mmol) と 1-(プロモアセチル) アダマンタン (1.54 g, 6 mmol) 及び炭酸カリウム (866 mg, 6.3 mmol) のアセトニトリル (80ml) 溶液を還流下で 2 時間攪拌した。冷却後に水を添加し、混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後に、溶媒を留去し表記化合物を泡状粉末として得た (収率: 定量的)。R_f=0.55 (塩化メチレン/メタノール 9:1)。

i) (R,S)-1-(1-アダマンチル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2 塩酸塩

実施例 1(h) で得られた化合物 (2.9 g, 5.7 mmol) をエタノール (50 ml) とテトラヒドロフラン (30 ml) の混合溶媒に溶解して、水素化ホウ素ナトリウム (1.2 g, 31.5 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した後、溶媒を減圧下に留去し、残渣に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 9:1, R_f = 0.4) で精製して表記化合物のフリー体 2.1 g (収率 80%) を白色

固体として得た。融点 120-123°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.22 (d, 1 H), 7.17 (dd, 1H), 6.74 (d, 1 H), 3.78 (d, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.17 (dd, 1H), 3.0 (d, 1H), 2.80 (d, 1H), 2.24 (m, 3H), 1.95-1.38 (m, 20H).

上記フリー体をエタノールに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た (収率 69%)。融点 >250 °C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 11.04 (m, 2H), 9.61 (m, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.88-7.77 (dd, 1H), 7.57 (dd, 1H), 5.33 (m, 1H), 4.55-4.36 (dd, 2H), 3.60-2.90 (m, 8H), 2.25-1.48 (m, 20H).

元素分析値 ($\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{Cl}_3\text{N}_3\text{OS} + \text{H}_2\text{O}$)

計算値 : C, 54.49%; H, 6.95%; N, 7.63%; Cl, 19.30%; S, 5.82%

実測値 : C, 54.64%; H, 6.95%; N, 7.58%; Cl, 19.45%; S, 5.63%

実施例 2 : 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩 (表 2 の化合物 103)
ヨウ化ナトリウム (200 mg, 1.3 mmol) の存在下、実施例 1(g) で得られた化合物 (1.6 g, 5.7 mmol) と 2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン (984 mg, 5.7 mmol) を用いて、実施例 1(h) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 塩化メチレン/メタノール 9 : 1, $R_f = 0.40$) により精製して表記化合物のフリー体 2.1 g (収率 80%) を泡状粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.09-8.04 (m, 2H), 7.21-7.06 (m, 4H), 6.75 (d, 1 H), 3.80 (d, 2H), 3.70 (s, 2H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 2H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 2H).

上記フリー体をエタノールに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た。融点 240-245°C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 11.02 (m, 2H), 10.06 (m, 1H), 8.25-7.76 (m, 4H), 7.60 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 5.30-4.90 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 3.35-3.01 (m, 4H), 2.19 (m, 2H),

1. 80-1. 65 (m, 3H).

実施例 3 : (R, S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2 塩酸塩 (表 2 の化合物 104)

実施例 2 で得られた化合物のフリー体を用いて、実施例 1(i)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 9:1, $R_f = 0.45$) により精製して表記化合物のフリー体を白色固体として得た (収率 75%)。融点 186-188°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.34-7.16 (m, 4H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 4.70 (dd, 1H), 3.82 (d, 2H), 3.14 (d, 1H), 2.80 (d, 1H), 2.49-2.34 (m, 3H), 1.99-1.96 (dt, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).

上記フリー体をエタノールに溶解し、4 N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た (収率 83%)。融点 225°C (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 10.95 (m, 2H), 10.05 (m, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.59-7.45 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 6.25 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.60-2.90 (m, 7H), 2.25-1.85 (m, 4H).

元素分析値 ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{FN}_3\text{OS} + \text{H}_2\text{O}$)

計算値 : C, 49.37%; H, 5.3%; N, 8.22%; Cl, 20.8%; F, 3.72%; S, 6.27%

実測値 : C, 49.1%; H, 4.9%; N, 8.1%; Cl, 21.2%; F, 3.6%; S, 6.2%

実施例 4 : 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン・2 塩酸塩 (表 2 の化合物 115)

a) tert-ブチル 4-(6-クロロ-2-ホルミルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

無水酢酸ギ酸 (acetic formic anhydride) は S. Krishnamurthy らの方法

(Tetrahedron Lett., 23(33), pp. 3315-3318, 1982)に従い調製した。無水酢酸 (13.5 g, 130 mmol) 中に 0℃で 98%ギ酸 (7.5 g, 160 mmol)を滴下し、続いて 50-60℃で2時間加熱攪拌した。室温まで冷却後、テトラヒドロフラン(60ml)を加え、続いて -30℃まで冷却して実施例 1(f)で得られた化合物 (16.7 g, 44 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (80 ml)を滴下した。反応液を -30℃にて 30 分間攪拌した後、酢酸エチルを加え室温に戻し、続いて水を加えて有機層を分配し、得られた有機層を水及び炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し表記化合物 16.2 g (収率 90%)を白色固体として得た。融点 168-170℃。Rf=0.4 (酢酸エチル/ヘキサン 4:6)。

b) tert-ブチル 4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 4(a)で得られた化合物 (12.5 g, 30.5 mmol)をテトラヒドロフラン (45ml) に懸濁し、窒素雰囲気下 0℃でボランジメチルスルフィド溶液 7.5 ml (75 mmol) をゆっくり添加した。添加終了後、反応液を室温に戻して 1.5 時間攪拌し、その後氷冷下にテトラヒドロフラン (120 ml) とメタノール (12ml) の混合溶媒をゆっくり添加した。続いて、反応液を 40℃で 30 分間攪拌し、その後氷冷下 4 N 塩酸/酢酸エチル溶液 9 ml を反応液に加えた。得られた固体を濾過してテトラヒドロフランで洗浄して表記化合物の塩酸塩 8.7 g (収率 66%)を得た。融点 180-182℃。

この化合物のフリー化は、実施例 1(g)に記載の方法により行い表記化合物を白色固体として得た (収率: 定量的)。融点 106-108℃。Rf=0.3 (酢酸エチル/塩化メチレン 2:8)。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.31(d, 1H), 7.16(dd, 1H), 6.74(d, 1H), 4.1(m, 2H), 3.76(d, 2H), 3.07(s, 3H), 2.64(m, 2H), 2.07(m, 1H), 1.64(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.22(dq, 2H).

c) 4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン実施例 4(b)で得られた化合物を用いて実施例 1(g)に記載の方法により反応を行い、表記化合物を白色固体として得た (収率 92%)。融点 106-108℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.30 (d, 1H), 7.17 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 3.75 (d, 2H), 3.06 (m, 5H), 2.54 (dt, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.64 (m, 3H), 1.23 (dq, 2H).

d) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

ヨウ化ナトリウム (675 mg, 4.5 mmol) の存在下、実施例 4(c) で得られた化合物 (5.5 g, 18.6 mmol) と 2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン (3.45 g, 20 mmol) を用いて、実施例 1(h) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 19:1, $R_f = 0.30$) により精製して表記化合物のフリー体 4.0 g (収率 50%) を泡状粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.07 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.17-6.71 (m, 3H), 6.75 (d, 1H), 3.77 (d, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.94 (m, 2H), 2.09 (dt, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.47 (dq, 2H).

上記フリー体をエタノールに溶解し、4 N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た (収率 66%)。融点 228-234°C。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 11.87 (m, 1H), 10.16 (m, 1H), 8.25 (m, 2H), 8.06-7.82 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.56 (m, 2H), 3.60-3.05 (m, 10H), 2.43-1.71 (m, 4H).

元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{FN}_3\text{OS} + 1.3\text{H}_2\text{O}$)

計算値: C, 50.02 %; H, 5.26%; N, 7.95%; Cl, 20.13%; F, 3.59%; S, 6.07%

実測値: C, 49.73 %; H, 4.85%; N, 7.80%; Cl, 20.43%; F, 3.38%; S, 5.79%

実施例 5 : (R,S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩 (表 2 の化合物 116)

実施例 4 で得られた化合物のフリー体を用いて、実施例 1(i) に記載の方法により反応を行い、得られた固体をエタノールで洗浄して表記化合物のフリー体を白色固体として得た (収率 79%)。融点 183-187°C。 $R_f = 0.55$ (塩化メチレン/メ

タノール 9 : 1)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.31 (m, 3H), 7.18 (dd, 1H), 7.04–6.98 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 4.66 (dd, 1H), 3.80 (d, 2H), 3.07 (d+s, 4H), 2.80 (d, 1H), 2.49–2.26 (m, 3H), 2.01–1.94 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.43 (m, 2H).

上記フリー体をエタノール／酢酸エチルに溶解し、4 N 塩酸／酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た (収率 78%)。融点 218–232°C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 11.7 (m, 1H), 10.1 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.90–7.43 (m, 4H), 7.17 (m, 2H), 6.25 (m, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.54 (m, 2H), 3.62–2.90 (m, 10H), 2.18–1.78 (m, 4H).

元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{Cl}_3\text{FN}_3\text{OS} + \text{H}_2\text{O}$)

計算値 : C, 50.34%; H, 5.57%; N, 8.00%; Cl, 20.26%; F, 3.62%; S, 6.10%

実測値 : C, 49.94%; H, 5.22%; N, 7.82%; Cl, 20.23%; F, 3.46%; S, 6.03%

実施例 6 : (R,S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2 塩酸塩

a) 3-[[1-[2-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル] メチル]-6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン

実施例 1(g) で得られた化合物 (1.69 g, 6.0 mmol) と 2-ブロモ-3',4'-ジフルオロアセトフェノン (1.37 g, 6.0 mmol) を用いて、実施例 1(h) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 塩化メチレン／メタノール 19 : 1, $R_f = 0.40$) により精製して表記化合物を油状物として得た (収率 69%)。

b) (R,S)-1-(3,4-ジフルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2 塩酸塩

実施例 6(a) で得られた化合物を用いて、実施例 1(i) に記載の方法により反応を行い得られた固体をエタノールで洗浄し、表記化合物のフリー体を白色固体として得た (収率 78%)。融点 146–148°C。 $R_f = 0.45$ (塩化メチレン／メタノール 9 :

1)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.23–7.02 (m, 5H), 6.76 (d, 1H), 4.64 (dd, 1H), 3.82 (d, 2H), 3.10 (d, 1H), 2.80 (d, 1H), 2.50–2.28 (m, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.46 (m, 2H).

上記フリー体を酢酸エチルに溶解し、4N 塩酸／酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を淡い黄色の固体として得た (収率 83%)。融点 195–197°C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 11.05 (m, 2H), 10.1 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.89–7.28 (m, 6H), 6.38 (m, 1H), 5.17 (m, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.66–2.96 (m, 7H), 2.16–1.78 (m, 4H).

実施例 7 : (R, S)-1-(3-メトキシフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2 塩酸塩

a) 3-[[1-[2-(3-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン

実施例 1(g) で得られた化合物 (1.69 g, 6.0 mmol) と 2-ブロモ-3'-メトキシアセトフェノン (1.37 g, 6.0 mmol) を用いて、実施例 1(h) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 : 塩化メチレン／メタノール 19:1, $R_f = 0.40$) により精製して表記化合物を油状物として得た (収率 78%)。

b) (R, S)-1-(3-メトキシフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2 塩酸塩

実施例 7(a) で得られた化合物を用いて、実施例 1(i) に記載の方法により反応を行い得られた固体をエタノールで洗浄し、表記化合物のフリー体を白色固体として得た (収率 80%)。融点 156–158°C。 $R_f = 0.4$ (塩化メチレン／メタノール 9 : 1)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.26–7.16 (m, 3H), 6.94 (m, 2H), 6.75 (m, 2H), 4.67 (dd, 1H), 3.80 (m, 5H), 3.14 (d, 1H), 2.80 (d, 1H), 2.48–2.26 (m, 3H), 1.97 (m, 2H),

1. 69 (m, 2H), 1. 45 (m, 2H).

上記フリー体を酢酸エチルに溶解し、4 N塩酸／酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を淡いオレンジ色の固体として得た (収率 83%)。融点 186-188°C。

¹H-NMR (DMSO-d₆) : 11. 0 (m, 2H), 10. 1 (m, 1H), 8. 15 (d, 1H), 7. 88-7. 76 (m, 2H), 7. 30-6. 84 (m, 4H), 6. 20 (m, 1H), 5. 10 (m, 1H), 4. 40 (m, 2H), 3. 80-2. 95 (m, 10H), 2. 16-1. 76 (m, 4H).

実施例 8 : (R, S)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル] エタノール・2 塩酸塩 (表 2 の化合物 110)

a) 3-[[1-[2-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン

実施例 1(g) で得られた化合物 (1. 69 g, 6. 0 mmol) と 2-ブロモ-4'-トリフルオロメチルアセトフェノン (1. 6 g, 6. 0 mmol) を用いて、実施例 1(h) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン／メタノール 19:1, R_f=0. 45) により精製して表記化合物を油状物として得た (収率 56%)。

b) (R, S)-1-(4-トリフルオロメチルフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル] エタノール・2 塩酸塩

実施例 8(a) で得られた化合物を用いて、実施例 1(i) に記載の方法により反応を行い得られた固体をエタノール-ヘキサン (1 : 1) の混合溶媒で洗浄して表記化合物のフリー体を淡い黄色の固体として得た (収率 78%)。融点 168-170°C。R_f=0. 50 (塩化メチレン／メタノール 9 : 1)。

¹H-NMR (CDCl₃) : 7. 58 (d, 2H), 7. 48 (d, 2H), 7. 23 (d, 1H), 7. 17 (dd, 1H), 6. 76 (d, 1H), 4. 74 (dd, 1H), 3. 83 (d, 2H), 3. 14 (d, 1H), 2. 80 (d, 1H), 2. 50 (dd, 1H), 2. 41-2. 29 (m, 2H), 2. 03 (m, 2H), 1. 70 (m, 2H), 1. 47 (m, 2H).

上記フリー体を酢酸エチルに溶解し、4 N塩酸／酢酸エチル溶液を加えて表記

化合物を白色固体として得た (収率 86%)。融点 202-204°C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) : 11.0 (m, 2H), 10.15 (m, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.95-7.57 (m, 7H), 6.42 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.70-2.99 (m, 7H), 2.20-1.86 (m, 4H).

元素分析値 ($\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{Cl}_3\text{F}_3\text{N}_3\text{OS}+2\text{H}_2\text{O}$)

計算値 : C, 46.90%; H, 4.47%; N, 7.46%; Cl, 18.89%; F, 10.12%; S, 5.69%

実測値 : C, 47.19%; H, 4.56%; N, 7.38%; Cl, 19.51%; F, 9.87%; S, 5.53%

実施例 9 : 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-アセチルイミノベンゾチアゾリン・塩酸塩

a) tert-ブチル 4-(6-クロロ-2-アセチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 1(f) で得られたイミノ化合物 (6.10g, 16 mmol) 及びトリエチルアミン (2.36 ml, 16.5 mmol) を酢酸エチル (80 ml) とテトラヒドロフラン (20 ml) の混合溶媒に溶かし、0 °C で無水酢酸 (1.56ml, 16.5 mmol) を滴下した。滴下終了後、室温で2時間攪拌し、続いて水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後溶媒を留去し、得られた固体を濾過後、ヘキサン- 酢酸エチル (7 : 3) の混合溶媒で洗浄して表記化合物 6.0 g (収率 88.5%) を白色粉末として得た。Rf=0.7 (塩化メチレン/酢酸エチル 8 : 2)。

b) 4-(6-クロロ-2-アセチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン
実施例 9(a) で得られた化合物を用いて実施例 1(g) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を白色固体として得た (収率 80%)。融点 183-185°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.61 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 4.23 (d, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.54 (dt, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.1 (m, 1H), 1.59 (m, 3H), 1.37 (dq, 2H).

c) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-アセチルイミノベンゾチアゾリン・塩酸塩

実施例 9(b) で得られた化合物 (1.24g, 3.8 mmol) と 2-ブロモ-4'-フルオロアセトフェノン (825 mg, 3.8 mmol) を用いて、実施例 1(h) に記載の方法により反

応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：塩化メチレン／酢酸エチル 1 : 1, $R_f=0.40$ ）により精製して表記化合物のフリー体（収率 75%）を白色固体として得た。融点 168-170°C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.05 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.19-7.09 (m, 3H), 4.25 (d, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.09 (m, 3H), 1.61 (m, 4H).

上記フリー体を塩化メチレン-メタノール(9 : 1)の混合溶媒に溶解し、4 N塩酸／酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た（収率 80%）。融点 234-242 °C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 10.10 (m, 1H), 8.28-8.00 (m, 3H), 7.90-7.75 (m, 1H), 7.56-7.38 (m, 3H), 5.03 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.50 (m, 2H), 3.60-3.05 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.10-1.80 (m, 3H).

実施例 10 : (R, S)-1-フェニル-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩（表2の化合物112）

a) 3-[[1-(2-フェニル-2-オキシエチル)-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン

実施例 1(g) で得られた化合物 (1.69 g, 6.00 mmol) と 2-ブromoアセトフェノン (1.20 g, 6.03 mmol) を用いて、実施例 1(h) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：塩化メチレン／メタノール 19:1）により精製して表記化合物 2.32 g (収率 96.7%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.00 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 3.81 (d, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.17-1.96 (m, 3H), 1.71-1.51 (m, 4H).

b) (R, S)-1-フェニル-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩

実施例 10(a) で得られた化合物 2.32 g を用いて、実施例 1(i) に記載の方法により還元を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：塩化メチレン

／メタノール 92:8)により精製して表記化合物のフリー体 1.08 g(収率 46.3%)
を粘稠オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.38-7.16(m, 7H), 6.78(d, 1H), 4.72(dd, 1H), 3.83(d, 2H),
3.19(d, 1H), 2.85(d, 1H), 2.53-2.24(m, 3H), 2.03(m, 2H), 1.70(m, 2H),
1.50(m, 2H).

上記フリー体をエタノールに溶解し、4 N塩酸／酢酸エチル溶液を加えて表記塩
酸塩を 95.5%の収率で白色結晶として得た。融点 188-198°C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 11.00(m, 2H), 9.99(m, 1 H), 8.14(s, 1H), 7.85-
7.31(m, 7H), 6.24(m, 1H), 5.13(m, 1H), 4.36(m, 2H), 3.60-2.77(m, 7H), 2.20-
1.71(m, 4H).

実施例 11 : (R, S)-1-(3-フルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチ
アゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩

a) 2-ブロモ-3'-フルオロアセトフェノン

3-フルオロアセトフェノン (4.15 g, 30.0 mmol)の酢酸 (23 ml)溶液に室温で
臭素 (1.65 ml, 32.1 mmol)を滴下し、その後室温で 1.5 時間反応させた。水
を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し無
水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (溶離液 : 酢酸エチル／ヘキサン 1:40)により精製して表記化合物 4.64
g(収率 71.3%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.79(dd, 1H), 7.70(m, 1H), 7.48(m, 1H), 7.30(m, 1H), 4.43(s, 2H).

b) 3-[[1-[2-(3-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-
6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン

実施例 1(g)で得られた化合物 (1.69g, 6.00 mmol)と実施例 11(a)で得られた
2-ブロモ-3'-フルオロアセトフェノン (1.31 g, 6.03 mmol)を用いて、実施例
1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶
離液 : 塩化メチレン／メタノール 19:1)により精製して表記化合物の 2.25 g(収

率 89.7%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.80 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.30–7.15 (m, 3H), 6.76 (d, 1H), 3.81 (d, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.17–1.96 (m, 3H), 1.71–1.50 (m, 4H).

c) (R,S)-1-(3-フルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2 塩酸塩

実施例 11(b) で得られたケトン体 2.25 g を用いて、実施例 1(i)に記載の方法により還元を行い、表記化合物のフリー体 1.95 g (収率 86.3%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.30–7.00 (m, 5H), 6.95 (m, 1H), 6.78 (d, 1H), 4.79 (dd, 1H), 3.83 (d, 2H), 3.21 (d, 1H), 2.92 (d, 1H), 2.58–2.34 (m, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).

上記フリー体をエタノールに溶解し、4 N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を 94.9%の収率で白色結晶として得た。融点 183–191°C。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 11.00 (m, 2H), 10.00 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.87–7.12 (m, 6H), 6.39 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.60–2.77 (m, 7H), 2.20–1.71 (m, 4H).

実施例 12 : (R,S)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2 塩酸塩

a) 2-ブromo-4'-トリフルオロメトキシアセトフェノン

4-トリフルオロメトキシアセトフェノン (8.03 g, 39.3 mmol) を用いて実施例 11(a) に記載の方法により表記化合物 8.13 g (収率 73.1%) を白色結晶として得た。

b) 3-[[1-[2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジン-1-イル]メチル]-6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン

実施例 1(g) で得られた化合物 (1.41 g, 5.00 mmol) と実施例 12(a) で得られた 2-ブロモ-4'-トリフルオロメトキシアセトフェノン (1.42 g, 5.02 mmol) を用いて、実施例 1(h) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 97:3) により精製して表記化合物 2.05 g (収率 84.7%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.09 (d, 2H), 7.29-7.13 (m, 4H), 6.76 (d, 1H), 3.81 (d, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.15-1.95 (m, 3H), 1.71-1.44 (m, 4H).

c) (R,S)-1-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩

実施例 12(b) で得られたケトン体 2.05 g を用いて、実施例 1(i) に記載の方法により還元を行い、表記化合物のフリー体 1.81 g (収率 87.8%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.38 (d, 2H), 7.27-7.15 (m, 4H), 6.77 (d, 1H), 4.70 (dd, 1H), 3.83 (d, 2H), 3.16 (d, 1H), 2.83 (d, 1H), 2.53-2.24 (m, 3H), 2.02 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.59-1.23 (m, 2H).

上記フリー体をエタノールに溶解し、4 N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を 96.7% の収率で白色結晶として得た。融点 183-193°C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 11.00 (m, 2H), 10.00 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.87-7.30 (m, 6H), 6.36 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.60-2.80 (m, 7H), 2.25-1.70 (m, 4H).

実施例 13 : (R,S)-1-(4-メトキシフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩

a) 3-[[1-[2-(4-メトキシフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン

実施例 1(g) で得られた化合物 (1.41 g, 5.00 mmol) と 2-ブロモ-4'-メトキシアセトフェノン (1.15 g, 5.02 mmol) を用いて実施例 1(h) に記載の方法により反

応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：塩化メチレン／メタノール 97:3）により精製して表記化合物 1.96 g（収率 91.2%）を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.01 (d, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (d, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.15–1.95 (m, 3H), 1.71–1.50 (m, 4H).

b) (R, S)-1-(4-メトキシフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2 塩酸塩

実施例 13(a) で得られたケトン体 1.96 g を用いて、実施例 1(i)に記載の方法により還元を行い表記化合物のフリー体 0.51 g（収率 25.9%）を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.30–7.15 (m, 4H), 6.85 (d, 2H), 6.77 (d, 1 H), 4.66 (dd, 1H), 3.83 (d, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.16 (d, 1H), 2.85 (d, 1H), 2.43 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).

上記フリー体をエタノールに溶解し、4 N 塩酸／酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を 95.6% の収率で白色結晶として得た。融点 180–190°C。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 11.00 (m, 2H), 10.00 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.87–7.30 (m, 4H), 7.31 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.70–2.80 (m, 7H), 2.25–1.70 (m, 4H).

実施例 14 : (R, S)-1-(4-メチルフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2 塩酸塩（表 2 の化合物 108）

a) 3-[[1-[2-(4-メチルフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン

実施例 1(g) で得られた化合物 (1.69 g, 6.00 mmol) と 2-ブロモ-4'-メチルアセトフェノン (1.28 g, 6.01 mmol) を用いて実施例 1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：塩化メチレン／メタノール

ール 97:3)により精製して表記化合物 2.20 g(収率 88.6%)を白色結晶として得た。¹H-NMR(CDCl₃) : 7.90(d, 2H), 7.26-7.13(m, 4H), 6.76(d, 1H), 3.80(d, 2H), 3.75(s, 3H), 2.98(m, 2H), 2.41(s, 3H), 2.15-1.95(m, 3H), 1.71-1.50(m, 4H).

b) (R,S)-1-(4-メチルフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・2塩酸塩

実施例 14(a) で得られたケトン体 1.04 g を用いて、実施例 1(i)に記載の方法により還元を行い、表記化合物のフリー体 0.84 g(収率 80.5%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.27-7.12(m, 6H), 6.77(d, 1H), 4.67(dd, 1H), 3.83(d, 2H), 3.17(d, 1H), 2.80(d, 1H), 2.46-2.20(m, 3H), 2.33(s, 3H), 2.00(m, 2H), 1.70(m, 2H), 1.50(m, 2H).

上記フリー体をエタノールに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を 94.2% の収率で白色結晶として得た。融点 187-197°C。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 11.00(m, 2H), 10.00(m, 1H), 8.16(s, 1H), 7.87-7.50(m, 2H), 7.40-7.15(m, 4H), 5.09(m, 1H), 4.35(m, 2H), 3.70-2.80(m, 7H), 2.29(s, 3H), 2.25-1.70(m, 4H).

実施例 15 : 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-2-イミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

a) 2-トリフルオロアセチルアミノベンゾチアゾール

実施例 1(d)に記載の方法により、2-アミノベンゾチアゾール (7.51 g, 50.0 mmol) から出発して表記化合物 11.5 g(収率 93.4%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) : 7.75(d, 1H), 7.61(d, 1H), 7.47(m, 1H), 7.36(m, 1H).

b) tert-ブチル 4-(2-トリフルオロアセチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 15(a) で得られたアミド体 493 mg を用いて実施例 1(e)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 410 mg(収率 46.2%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.78 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 4.39 (m, 2H), 4.12 (m, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.18 (m, 1H), 1.60-1.26 (m, 4H), 1.46 (s, 9H).

c) tert-ブチル 4-(2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 15(b) で得られた結晶 410 mg を用いて実施例 1(f)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 330 mg (収率: 定量的) を泡状粉末として得た。Rf=0.1 (酢酸エチル/ヘキサン 1:2)。

d) 4-(2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン

実施例 15(c) で得られた粉末 330 mg を用いて実施例 1(g)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 210 mg (収率 91.8%) を泡状粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.23 (m, 2H), 6.99 (dt, 1H), 6.86 (d, 1H), 3.82 (d, 2H), 3.10 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.75-1.23 (m, 5H).

e) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-2-イミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

実施例 15(d) で得られた化合物 210 mg と 2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン 150 mg を用いて実施例 1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 97:3) により精製して表記化合物のフリー体 230 mg (収率 70.6%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.06 (m, 2H), 7.26-7.08 (m, 4H), 6.99 (dt, 1H), 6.86 (d, 1H), 3.84 (d, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.16-2.00 (m, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.50 (m, 2H).

上記フリー体をエタノールに溶解し、4N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を 91.3% の収率で白色結晶として得た。融点 185-195°C。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 11.00 (m, 2H), 10.13 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.07-7.40 (m, 7H), 5.32-5.02 (m, 2H), 4.53-4.42 (m, 2H), 3.70-3.00 (m, 4H), 2.50-1.60 (m, 5H).

実施例 16 : 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]

メチル]-6-メトキシ-2-イミノベンゾチアゾリン・2 塩酸塩

a) 6-メトキシ-2-トリフルオロアセチルアミノベンゾチアゾール

実施例 1(d)に記載の方法により、6-メトキシ-2-アミノベンゾチアゾール (7.21 g, 40.0 mmol) から出発して表記化合物 8.75 g (収率 79%) を白色結晶として得た。

b) tert-ブチル 4-(6-メトキシ-2-トリフルオロアセチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 16(a) で得られたアミド体 8.75 g を用いて実施例 1(e)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 5.70 g (収率 38%) を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.35(d, 1H), 7.26(d, 1H), 7.12(dd, 1H), 4.40-4.30(m, 2H), 4.20-4.05(m, 2H), 3.89(s, 3H), 2.66(t, 2H), 2.22-2.10(m, 1H), 1.70-1.32(m, 4H), 1.46(s, 9H).

c) tert-ブチル 4-(6-メトキシ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 16(b) で得られた結晶 5.70 g を用いて実施例 1(f)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 4.52 g (収率: 定量的) を泡状粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 6.85(d, 1H), 6.76-6.71(m, 2H), 4.20-4.05(m, 2H), 3.85-3.68(m, 2H), 3.78(s, 3H), 2.65(t, 2H), 2.20-2.08(m, 1H), 1.72-1.60(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.40-1.21(m, 2H).

d) 4-(6-メトキシ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン

実施例 16(c) で得られた粉末 4.52 g を用いて実施例 1(g)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 3.10 g (収率 94%) を泡状粉末として得た。

e) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-メトキシ-2-イミノベンゾチアゾリン・2 塩酸塩

実施例 16(d) で得られた化合物 555 mg と 2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン 362 mg を用いて実施例 1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: 塩化メチレン/メタノール 97:3)により精製して

表記化合物のフリー体 778 mg (収率 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.15-8.03 (m, 2H), 7.10 (t, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.76-6.70 (m, 2H), 3.86-3.74 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.16-1.98 (m, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.58-1.45 (m, 2H).

上記フリー体 327 mg をエタノールに溶解し、4 N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩 278 mg (収率 72%) 得た。融点 207-212°C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 10.67 (m, 2H), 10.07 (m, 1H), 8.27-8.04 (m, 2H), 7.78-7.68 (m, 2H), 7.47 (t, 2H), 7.14 (m, 1H), 5.29-4.80 (m, 2H), 4.46-4.35 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.51-3.34 (m, 2H), 3.34-2.85 (m, 2H), 2.49-1.57 (m, 5H).

実施例 17 : (R,S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-メトキシ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2 塩酸塩

実施例 16(e) で得られたケトンのフリー体 465 mg を用いて、実施例 1 (i) に記載の方法により還元を行い表記化合物のフリー体 417 mg (収率 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.35-7.28 (m, 2H), 7.00 (t, 2H), 6.85 (s, 1H), 6.78-6.75 (m, 2H), 4.67 (dd, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.13 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.45-2.20 (m, 3H), 2.04-1.95 (m, 2H), 1.80-1.65 (m, 2H), 1.55-1.41 (m, 2H).

上記フリー体をエタノールに溶解し、4 N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩 400 mg (収率 82%) を得た。融点 268-272 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 10.54 (m, 2H), 10.02 (m, 1H), 7.74-7.25 (m, 4H), 7.25-7.10 (m, 3H), 6.28 (m, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.62-2.49 (m, 6H), 2.48-1.70 (m, 5H).

実施例 18 : 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-メチル-2-イミノベンゾチアゾリン・2 塩酸塩

a) 6-メチル-2-トリフルオロアセチルアミノベンゾチアゾール

実施例 1 (d) に記載の方法により、6-メチル-2-アミノベンゾチアゾール 4.93 g

から出発して表記化合物 2.16 g(収率 28%)を白色結晶として得た。

b) tert-ブチル 4-(6-メチル-2-トリフルオロアセチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 18(a) で得られたアミド体 1.98 g を用いて実施例 1(e)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 2.32 g(収率 68%)を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.57(s, 1H), 7.38-7.30(m, 2H), 4.40-4.32(m, 2H), 4.14-4.06(m, 2H), 2.66(t, 2H), 2.49(s, 3H), 2.17(m, 1H), 1.61-1.33(m, 4H), 1.46(s, 9H).

c) tert-ブチル 4-(6-メチル-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 18(b) で得られた結晶 2.32 g を用いて実施例 1(f)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 1.83 g(収率: 定量的)を泡状粉末として得た。

d) 4-(6-メチル-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン

実施例 18(c) で得られた粉末 1.83 g を用いて実施例 1(g)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 1.69 g(収率: 定量的)を泡状粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.06-6.95(m, 2H), 6.74(d, 1H), 3.78(m, 2H), 2.55(t, 2H), 2.32(s, 3H), 2.09(m, 1H), 1.34(m, 2H), 1.26(m, 2H).

e) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-メチル-2-イミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

実施例 18(d) で得られた化合物 1.69 g と 2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン 897 mg を用いて実施例 1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: 塩化メチレン/メタノール 97:3)により精製して表記化合物のフリー体 1.92 g(収率 95%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.10-8.05(m, 2H), 7.13-6.96(m, 3H), 6.73(d, 2H), 3.80(d, 2H), 3.68(s, 2H), 2.94(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.18-2.00(m, 3H), 1.74-1.50(m, 4H).

上記フリー体 993 mg をエタノールに溶解し、4N 塩酸/酢酸エチル溶液を加

えて表記塩酸塩 654 mg (収率 56%)を得た。融点 215-222°C。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 10.80(m, 2H), 10.09(m, 1H), 8.28-8.03(m, 2H), 7.80-7.64(m, 2H), 7.47(t, 2H), 7.37(m, 1H), 5.29-4.97(m, 2H), 4.58-4.40(m, 2H), 3.56-3.28(m, 2H), 3.28-2.96(m, 2H), 2.39(s, 3H), 2.37-1.60(m, 5H).

実施例 19 : 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-フルオロ-2-イミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩 (表 2 の化合物 127)

a) 6-フルオロ-2-トリフルオロアセチルアミノベンゾチアゾール

実施例 1(d)に記載の方法により、6-フルオロ-2-アミノベンゾチアゾール 5.05 g から出発して表記化合物 3.65 g(収率 46%)を白色結晶として得た。

b) tert-ブチル 4-(6-フルオロ-2-トリフルオロアセチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 19(a) で得られたアミド体 980 mg を用いて実施例 1(e)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 1.06 g (収率 62%)を白色結晶として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.50(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.29(m, 1H), 4.39-4.36(m, 2H), 4.15-4.06(m, 2H), 2.67(t, 2H), 2.16(m, 1H), 1.70-1.52(m, 2H), 1.42-1.30(m, 2H), 1.46(s, 9H).

c) tert-ブチル 4-(6-フルオロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 19(b) で得られた結晶 1.06 g を用いて実施例 1(f)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 841 mg(収率 : 定量的)を泡状粉末として得た。

d) 4-(6-フルオロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン

実施例 19(c)で得られた粉末 841 mg を用いて実施例 1(g)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 570 mg(収率 94%)を泡状粉末として得た。

e) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-フルオロ-2-イミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

実施例 19(d)で得られた化合物 570 mg と 2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン

371 mg を用いて実施例 1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：塩化メチレン／メタノール 97:3）により精製して表記化合物のフリー体 803 mg（収率 93%）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.12-8.04 (m, 2H), 7.12-7.00 (m, 2H), 7.00-6.70 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 3.85-3.76 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.10 (t, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.71-1.45 (m, 4H).

上記フリー体 400 mg をエタノールに溶解し、4 N 塩酸／酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩 116 mg（収率 25%）を得た。融点 217-221°C。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 10.86 (m, 2H), 10.05 (m, 1H), 8.25 (m, 2H), 7.96-7.78 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 5.27-4.96 (m, 2H), 4.48-4.36 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.31-2.95 (m, 2H), 2.29-2.17 (m, 2H), 2.09-1.65 (m, 3H).

実施例 20 : 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-トリフルオロメトキシ-2-イミノベンゾチアゾリン・2 塩酸塩

a) 6-トリフルオロメトキシ-2-トリフルオロアセチルアミノベンゾチアゾール実施例 1(d)に記載の方法により、6-トリフルオロメトキシ-2-アミノベンゾチアゾール 4.89 g から出発して表記化合物 3.57 g（収率 52%）を白色結晶として得た。

b) tert-ブチル 4-(6-トリフルオロメトキシ-2-トリフルオロアセチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 20(a) で得られたアミド体 2.0 g を用いて実施例 1(e)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 1.64 g（収率 51%）を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.67 (m, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 4.39 (m, 2H), 4.16-4.05 (m, 2H), 2.67 (t, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.45-1.23 (s, 9H).

c) tert-ブチル 4-(6-トリフルオロメトキシ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 20(b) で得られた結晶 1.64 g を用いて実施例 1(f)に記載の方法により反応を行い、表記化合物 1.34 g（収率：定量的）を泡状粉末として得た。

d) 4-(6-トリフルオロメトキシ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン

実施例 20(c) で得られた粉末 1.34 g を用いて実施例 1(g) に記載の方法により反応を行い、表記化合物 1.03 g (収率: 定量的) を泡状粉末として得た。

e) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-トリフルオロメトキシ-2-イミノベンゾチアゾリン・2 塩酸塩

実施例 20(d) で得られた化合物 1.03 g と 2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン 537 mg を用いて実施例 1(h) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 97:3) により精製をして表記化合物のフリー体 965 mg (収率 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.09-8.03 (m, 2H), 7.14-7.05 (m, 4H), 6.80 (d, 1H), 3.83 (d, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.00-2.95 (m, 2H), 2.13 (t, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 2H), 1.60-1.47 (m, 2H).

上記フリー体 247 mg をエタノールに溶解し、4 N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩 180 mg (収率 63%) を得た。融点 202-206°C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 11.07 (m, 2H), 10.04 (m, 1H), 8.26-7.85 (m, 4H), 7.60 (m, 1H), 7.47 (t, 2H), 5.29-4.96 (m, 2H), 4.51-4.35 (m, 2H), 3.55-2.95 (m, 4H), 2.30-2.15 (m, 2H), 1.98-1.63 (m, 3H).

実施例 21 : 3-[[1-[2-(4-アミノスルホニルフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン・2 塩酸塩

a) 2-ブロモ-4'-アミノスルホニルアセトフェノン

4-アミノスルホニルアセトフェノン (4.97 g, 25 mmol) を用いて実施例 11(a) に記載の方法により表記化合物 3.9 g (収率 57%) を淡い黄色の固体として得た。融点 146-149°C。

b) 3-[[1-[2-(4-アミノスルホニルフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン・2 塩酸塩

実施例 4 (c) で得られた化合物 (1.69 g, 5.7 mmol) と実施例 21(a) で得られた 2-ブロモ-4'-アミノスルホニルアセトフェノン (1.6 g, 7.0 mmol) を用いて実施例 1(h) に記載の方法により反応を行い、表記化合物のフリー体 2.2 g (収率 77%) をピンク色の固体として得た。融点 178-180°C。Rf=0.25 (塩化メチレン/酢酸エチル/メタノール 10:9:1)。

¹H-NMR(CDCl₃+DMSO-d₆) : 8.1(d, 2H), 8.01(d, 2H), 7.32(d, 1H), 7.17(dd, 1H), 6.87(m, 2H), 6.80(d, 1H), 3.78(d, 2H), 3.73(s, 2H), 3.05(s, 3H), 2.92(d, 2H), 2.1(dt, 2H), 2.0(m, 1H), 1.62(m, 2H), 1.42(m, 2H)。

上記フリー体をエタノール/ジエチルエーテルに溶解し、4 N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を白色固体として得た (収率 40%)。融点 224-227°C。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 11.8(m, 1H), 10.15(m, 1H), 8.36-7.62(m, 9H), 5.37(m, 1H), 5.07(m, 1H), 4.54(m, 2H), 3.59-3.06(m, 8H), 2.50-1.85(m, 4H)。

実施例 22 : (R, S)-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2 塩酸塩
a) 2, 4-ジフルオロフェニルオキシラン

2-クロロ-2', 4'-ジフルオロアセトフェノン (2.26 g, 11.9 mmol) をイソプロピルアルコール 10 ml に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (0.3 g, 8 mmol) を添加した。室温で 2 時間攪拌後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え 60°C にて更に 2 時間攪拌した。冷却後反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン) で精製して表記化合物 890 mg (収率 48%) を油状物として得た。Rf=0.85 (ヘキサン/酢酸エチル 9:1)

b) (R, S)-1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2 塩酸塩

実施例 4(c) で得られた化合物 (1.48 g, 5.0 mmol) と実施例 22(a) で得られた 2, 4-ジフルオロフェニルオキシラン (790 mg, 5.0 mmol) のエタノール溶液 (30ml)

を8時間加熱還流した。冷却後溶媒を留去し、得られた固体をエタノールで洗浄して表記化合物のフリー体 1.57 g (収率 69%) を白色固体として得た。融点 161-163°C。Rf=0.3 (塩化メチレン/メタノール 19:1)。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.53(q, 1H), 7.32(d, 1H), 7.16(dd, 1H), 6.87(dt, 1H), 6.75(m, 2H), 4.95(dd, 1H), 3.79(d, 2H), 3.12(d, 1H), 3.08(s, 3H), 2.79(d, 1H), 2.58(dd, 1H), 2.30(m, 2H), 2.0(m, 2H), 1.67(m, 2H), 1.43(dq, 2H)。

上記フリー体をエタノール/ジエチルエーテルに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を白色固体として得た。融点 233-244°C。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 11.7(m, 1H), 10.1(m, 1H), 8.20-6.80(m, 6H), 6.30(m, 1H), 5.35(m, 1H), 4.47(m, 2H), 3.64-2.7(m, 8H), 2.30-1.60(m, 6H)。

実施例 23 : 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-2-イミノ-6-トリフルオロメチルベンゾチアゾリン・2塩酸塩 (表2の化合物 151)

a) 6-トリフルオロメチル-2-トリフルオロアセチルアミノベンゾチアゾール

実施例 1(d)に記載の方法により、2-アミノ-6-トリフルオロメチルベンゾチアゾール (6.54 g, 30 mmol) から出発して表記化合物 7.4 g (収率 78%) を白色結晶として得た。融点 200-202°C。

b) tert-ブチル 4-(6-トリフルオロメチル-2-トリフルオロアセチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 23(a) で得られたアミド体 (6.28 g, 20 mmol) を用いて実施例 1(e)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/ヘキサン/酢酸エチル 5:4:1) により精製をして表記化合物を白色結晶として得た (収率 42%)。融点 136-137°C。

c) tert-ブチル 4-(6-トリフルオロメチル-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 23(b) で得られた化合物 (4.2 g, 8 mmol) を用いて実施例 1(f)に記載の

方法により反応を行い、表記化合物を泡状粉末として得た。Rf=0.2 (ヘキサン／酢酸エチル 7:3)。

d) 4-(6-トリフルオロメチル-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン

実施例 23(c) で得られた粉末を用いて実施例 1(g)に記載の方法により反応を行い、表記化合物を白色固体として得た (収率 87%)。融点 110-112°C。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.47(m, 2H), 7.0(m, 1H), 6.90(d, 1H), 3.84(d, 2H), 3.1(d, 2H), 2.59(dt, 2H), 2.08(m, 1H), 1.66(m, 3H), 1.25(dq, 2H)。

e) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-2-イミノ-6-トリフルオロメチルベンゾチアゾリン・2 塩酸塩

実施例 23(d) で得られた化合物 (2.1 g, 6.7 mmol) と 2-ブロモ-4'-フルオロアセトフェノン (1.45 g, 6.7 mmol) を用いて実施例 1(h)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン／酢酸エチル／メタノール 5:4.7:0.3)により精製をして表記化合物のフリー体 2.2 g (収率 72%)を淡い黄色の泡状粉末として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 8.08(m, 2H), 7.48(s+d, 2H), 7.12(m, 2H), 6.90(d, 1H), 3.86(d, 2H), 3.72(s, 2H), 2.98(d, 2H), 2.1(dt, 2H), 2.0(m, 1H), 1.70(m, 2H), 1.53(dq, 2H)。

上記フリー体をエタノール／ジエチルエーテルに溶解し、4 N塩酸／酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を白色固体として得た (収率 77%)。融点 213-221°C。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 11.4(m, 2H), 10.1(m, 1H), 8.49(s, 1H), 8.30-7.87(m, 4H), 7.42(m, 2H), 5.33(m, 1H), 5.03(m, 1H), 4.54(m, 2H), 3.59-3.05(m, 5H), 2.48-1.74(m, 4H)。

実施例 24 : 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル) イミノベンゾチアゾリン・2 塩酸塩

a) 6-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル) アミノベンゾチアゾール

水素化アルミニウムリチウム (2.65 g, 60 mmol) のテトラヒドロフラン懸濁液 (150 ml) に、実施例 1(d) で得られた 6-クロロ-2-トリフルオロアセチルアミノベンゾチアゾール (14.02 g, 50 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (150 ml) を室温で滴下し、その後 12 時間攪拌した。氷冷後、反応液に水 (2.7 ml)、1N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.7 ml)、水 (7 ml) を順次加え、その後有機層を分離し硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル 9:1) により精製をして表記化合物 5.1 g (収率 38%) を白色固体として得た。融点 147-148°C。

b) tert-ブチル 4-[6-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル) イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル] ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 24(a) で得られた化合物を用いて実施例 1(e) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: ヘキサン/酢酸エチル/塩化メチレン 5:1:4) により精製をして表記化合物をオレンジ色の固体として得た (収率: 21%)。融点 104°C。

c) 4-[6-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル) イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル] ピペリジン

実施例 24(b) で得られた化合物を用いて実施例 1(g) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を淡いオレンジ色の粉末として得た (収率 78%)。融点 80-82°C
¹H-NMR(CDCl₃): 7.34(d, 1H), 7.20(dd, 1H), 6.83(d, 1H), 3.85(d, 2H), 3.68(q, 2H), 3.06(d, 2H), 2.57(dt, 2H), 2.01(m, 2H), 1.62(m, 2H), 1.28(dq, 2H)。

d) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル] メチル]-6-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル) イミノベンゾチアゾリン・2 塩酸塩
実施例 24(c) で得られた化合物 (370 mg, 1.7 mmol) と 2-ブロモ-4'-フルオロアセトフェノン (350 mg, 1.6 mmol) を用いて実施例 1(h) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/酢酸エチル 8:2) により精製をして表記化合物のフリー体 300 mg (収率 37%) を油

状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.07 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 3.87 (d, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.64 (q, 2H), 2.95 (d, 2H), 2.13 (dt, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.53 (dq, 2H).

上記フリー体を酢酸エチルに溶解し、4 N塩酸／酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩をオレンジ色の固体として得た (収率 87%)。融点 125–142°C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 10.1 (m, 1H), 9.0–8.6 (m, 1H), 8.30–7.82 (m, 3H), 7.48–7.34 (m, 4H), 5.18–5.02 (m, 2H), 4.19–3.02 (m, 7H), 2.15–1.76 (m, 6H).

実施例 25 : 3-[[1-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシイミノエチル]-4-ピペリジンニル]メチル]-6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

a) 2-クロロ-2',4'-ジフルオロアセトフェノン・オキシム

2-クロロ-2',4'-ジフルオロアセトフェノン (3.51 g, 18.4 mmol)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.40 g, 20.1 mmol)、酢酸ナトリウム (1.70 g, 20.7 mmol) をエタノール (30ml) に溶解し、氷冷下で1時間、続いて室温で24時間攪拌した。その後減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し表記化合物 3.76 g (収率 99%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.73 (s, 1H), 7.55–7.47 (m, 1H), 6.97–6.85 (m, 1H), 4.62 (s, 2H).

b) 3-[[1-[2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシイミノエチル]-4-ピペリジンニル]メチル]-6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン・2塩酸塩

ヨウ化ナトリウムの存在下、実施例 4(c) で得られた化合物 (1.61 g, 5.44 mmol) と実施例 25(a) で得られた 2-クロロ-2',4'-ジフルオロアセトフェノン・オキシム (1.50 g, 7.30 mmol) を用いて、実施例 1(h) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン／メタノール 50:1) により精製をして表記化合物のフリー体 2.05 g (収率 81%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 9.23 (s, 1H), 7.33–7.25 (m, 2H), 7.14 (dd, 1H), 6.94–6.74 (m, 3H), 3.73 (d, 2H), 3.32 (s, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.86 (d, 2H), 2.00–1.89 (m, 3H), 1.62–1.56 (m, 2H), 1.35–1.22 (m, 2H).

上記フリー体を酢酸エチルに溶解し、4 N塩酸／酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を白色固体として得た (収率 88.5%)。融点 230°C (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 12.1 (1H), 11.8 (1H), 10.3 (1H), 8.25 (s, 1H), 7.76–7.18 (m, 5H), 4.49 (m, 4H), 3.55–3.45 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.93–2.89 (m, 2H), 2.12–1.68 (m, 5H).

実施例 26 : 3-[[1-[(6-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル) メチル]-4-ピペリジニル] メチル]-6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン・2 塩酸塩

実施例 25 (b) で得られた化合物のフリー体 (1.12 g, 2.41 mmol) のメタノール (60 ml) 溶液にナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (0.54 ml, 2.66 mmol) を加え 60°C で 22 時間攪拌した。その後減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶媒を留去し表記化合物のフリー体 845 mg (収率 79.0%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.92–7.87 (m, 1H), 7.32–7.03 (m, 4H), 6.75 (d, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.78 (d, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.89 (d, 2H), 2.11–2.02 (m, 2H), 1.94–1.88 (m, 1H), 1.66–1.61 (m, 2H), 1.48–1.38 (m, 2H).

上記フリー体を酢酸エチルに溶解し、4 N塩酸／酢酸エチル溶液を加えて表記塩酸塩を白色固体として得た (収率 92.0%)。融点 178–183°C (分解)。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 11.7–11.4 (m, 2H), 8.32–8.25 (m, 2H), 7.86–7.63 (m, 3H), 7.44–7.38 (m, 1H), 3.58 (d, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.13–1.77 (m, 5H).

実施例 27 : (R)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イル)メチル]ピペリジン-1-イル]エタノール・2 塩酸塩

a) 2-クロロ-1-(4-フルオロフェニル)エタノール

2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン (25 g, 145 mmol) をメタノール (250 ml) に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム (3.78 g, 100 mmol) を添加した。反応混合物を室温 5 時間攪拌した後、溶媒を減圧下に留去し、残渣に水を加えて塩化メチレンで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン) で精製して表記化合物 18.5 g (収率 73%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.35 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 4.88 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.70 (s, 1H).

b) (R)-(-)-2-クロロ-(4-フルオロフェニル) エタノール、及び (S)-(+)-2-クロロ-(4-フルオロフェニル) エタノール・アセテート

表題の化合物を Tetrahedron Asymmetry, 2, pp. 113 (1991) に記載の方法に従って合成した。すなわち、実施例 27(a) で得られた化合物 (1.0 g, 5.73 mmol) をジエチルエーテル (15ml) に溶解した後、酢酸イソプロペニル (2.2 ml, 20 mmol)、リパーゼ PS (Amano, immobilized Lipase PS on diatomite, 2.0 g) を加え室温で 24 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し濾液を濃縮、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル 10:1) で精製し、(R)-(-)-2-クロロ-(4-フルオロフェニル) エタノール 393 mg (収率 39%)、(S)-(+)-2-クロロ-(4-フルオロフェニル) エタノール・アセテート 511 mg (収率 41%) をそれぞれ無色油状物質として得た。

(R)-(-)-2-クロロ-(4-フルオロフェニル) エタノール

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.35 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 4.88 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 2.70 (s, 1H).

>99% e. e. (HPLC: ダイセル CHIRALCEL OJ, UV 254 nm, ヘキサン/エタノール=95/5)

(S)-(+)-2-クロロ-(4-フルオロフェニル) エタノール・アセテート

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.35 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 5.93 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 2.13 (s, 3H).

97% e. e. (HPLC: ダイセル CHIRALCEL OJ, UV 254 nm, ヘキサン/エタノール=95/5)

c) (R)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2 塩酸塩

実施例 27(b) で得られた(R)-(-)-2-クロロ-(4-フルオロフェニル) エタノール (340 mg, 1.95 mmol)をエタノール (10ml) に溶解し、実施例 4(c)で得られた 4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン (577 mg, 1.95 mmol)と、炭酸カリウム (270 mg, 1.95 mmol)を加え、60℃で4時間攪拌した。析出した固体を濾取し、エタノールで洗浄した。得られた固体をエタノール-水 (1:1, 20 ml) 中、60℃で1時間懸洗を行った後濾取しエタノールで洗浄し、表記化合物のフリー体 534 mg (収率 63%)を白色固体として得た。融点 211-212℃
¹H-NMR(CDCl₃) : 7.31(m, 3H), 7.18(dd, 1H), 7.01(m, 2H), 6.77(d, 1H), 4.67(dd, 1H), 3.80(d, 2H), 3.12(d, 1H), 3.08(s, 3H), 2.81(d, 1H), 2.44(m, 2H), 2.27(m, 1H), 1.98(m, 2H), 1.67(m, 2H), 1.43(m, 2H).

上記フリー体を酢酸エチルに溶解し、4 N塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物 508 mg を白色固体として得た (収率 96%)。融点 220-223℃

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 11.7(m, 1H), 10.1(m, 1H), 8.25(s, 1H), 7.90-7.43(m, 4H), 7.17(m, 2H), 6.25(m, 1H), 5.15(m, 1H), 4.54(m, 2H), 3.62-2.90(m, 10H), 2.18-1.78(m, 4H).

99% e.e. (HPLC: 信和化工 ULTRON ES-PhCD, UV 254 nm, 20mM KH₂PO₄ (pH3.0)/CH₃CN=60/40)

実施例 28 : (S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル] エタノール・2塩酸塩

(a) (S)-4-フルオロスチレンオキサイド

実施例 27(b) で得られた(S)-(+)-2-クロロ-(4-フルオロフェニル) エタノール・アセテート (565 mg, 2.61mmol) をメタノール (10 ml)、水 (5 ml) に溶解し、炭酸水素ナトリウム (500 mg) を添加した。反応混合物を 60℃で1時間攪拌した後、溶媒を減圧下に留去し、残渣に水を加えて塩化メチレンで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去し表記化合物の 300 mg (収率 83%)を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.25(m, 2H), 7.04(m, 2H), 3.85(t, 1H), 3.14(m, 1H), 2.70(s, 1H).

(b) (S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノール・2 塩酸塩

実施例 28(a) で得られた化合物 (300 mg, 2.17 mmol) をエタノール (10 ml) に溶解し、実施例 4(c) で得られた 4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン (642 mg, 2.17 mmol) を加え、60°C で 4 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、エタノールで洗浄した。得られた固体をエタノール-水 (1:1, 10 ml) 中、60°C で 1 時間懸洗を行った後濾取しエタノールで洗浄し、表記化合物のフリー体 438 mg (収率 47%) を白色固体として得た。融点 211-212°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.31(m, 3H), 7.18(dd, 1H), 7.01(m, 2H), 6.77(d, 1H), 4.67(dd, 1H), 3.80(d, 2H), 3.12(d, 1H), 3.08(s, 3H), 2.81(d, 1H), 2.44(m, 2H), 2.27(m, 1H), 1.98(m, 2H), 1.67(m, 2H), 1.43(m, 2H).

上記フリー体を酢酸エチルに溶解し、4 N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物 423 mg を白色固体として得た (収率 95%)。融点 227-230°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 11.7(m, 1H), 10.1(m, 1H), 8.25(s, 1H), 7.90-7.43(m, 4H), 7.17(m, 2H), 6.25(m, 1H), 5.15(m, 1H), 4.54(m, 2H), 3.62-2.90(m, 10H), 2.18-1.78(m, 4H).

99% e.e. (HPLC: 信和化工 ULTRON ES-PhCD, UV 254 nm, 20mM KH_2PO_4 (pH3.0)/ CH_3CN =60/40)

実施例 29 : 3-[4-[N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-N-メチルアミノ]ブチル]-6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン・2 塩酸塩 (表 1 の化合物 13)

a) 4-(N-tert-ブチルオキシカルボニル-N-メチルアミノ) 酪酸

4-メチルアミノ酪酸・塩酸塩 (30 g, 200 mmol) を用いて、実施例 1(a) に記載の方法により反応を行い、表記化合物 44.08 g (定量的) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.28(t, 2H), 2.85(s, 3H), 2.36(t, 2H), 1.85(m, 2H), 1.45(s, 9H).

b) 4-(N-tert-ブチルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)ブタノール

実施例 29(a) で得られた化合物 42.4 g を用いて、実施例 1(b) に記載の方法に従って表記化合物 33.1 g (収率 83%) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 3.67(t, 2H), 3.24(t, 2H), 2.84(s, 3H), 1.60-1.54(m, 4H), 1.45(s, 9H).

c) 4-(N-tert-ブチルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)ブタノール メタンスルホネート

実施例 29(b) で得られた化合物 33.1 g を用いて、実施例 1(c) に記載の方法により反応を行い、表記化合物 40.9 g (収率 89%) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 4.26(t, 2H), 3.27(t, 2H), 3.02(s, 3H), 2.84(s, 3H), 1.78-1.55(m, 4H), 1.46(s, 9H).

d) 3-[4-(N-tert-ブチルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)ブチル]-6-クロロ-2-トリフルオロアセチルイミノベンゾチアゾリン

実施例 29(c) で得られた化合物 4.3 g と、実施例 1(d) で得られた化合物 4.3 g を用いて、実施例 1(e) に記載の方法に従って反応を行い酢酸エチル-ヘキサン中で結晶化を行い表記化合物 3.98 g (収率 56%) を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.76(s, 1H), 7.51(m, 2H), 4.53(t, 2H), 3.32(m, 2H), 2.83(s, 3H), 1.84(m, 2H), 1.66(m, 2H), 1.46(s, 9H)

e) 3-[4-(N-tert-ブチルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)ブチル]-6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン

実施例 29(d) で得られた化合物 3.94 g を用いて、実施例 1(f) に記載の方法に従って表記化合物 3.30 g を油状物質として得た (収率: 定量的)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.22(m, 2H), 6.83(m, 1H), 3.95(t, 2H), 3.27(m, 2H), 2.82(s, 3H), 1.67(m, 4H), 1.45(s, 9H).

f) 3-[4-(N-tert-ブチルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)ブチル]-6-クロロ-2-ホルミルイミノベンゾチアゾリン

実施例 29(e) で得られた化合物 3.13 g を用いて、実施例 4(a) に記載の方法に

より反応を行い、表記化合物 3.44 g を油状物質として得た (収率: 定量的)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 9.05 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 4.43 (t, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.46 (s, 9H)。

g) 3-[4-(N-tert-ブチルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)ブチル]-6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン

実施例 29(f) で得られた化合物を用いて、実施例 4(b) に記載の方法に従って、表記化合物を得た (収率 32%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.32 (m, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.82 (m, 1H), 3.91 (t, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.65 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)。

h) 3-(4-メチルアミノブチル)-6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン

実施例 29(g) で得られた化合物を用いて、実施例 1(g) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を油状物質として得た (収率 91%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.32 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.76 (d, 1H), 3.90 (t, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.61 (t, 2H), 2.42 (t, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.76-1.53 (m, 4H)。

i) 3-[4-[N-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-N-メチルアミノ]ブチル]-6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン・2 塩酸塩

実施例 29(h) で得られた化合物 723 mg と 2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン 440 mg を用いて、実施例 1(h) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 50:1) により精製して表記化合物のフリー体 815 mg (収率 76%) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.02 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.13 (m, 3H), 6.77 (d, 1H), 3.90 (t, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.52 (t, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.76-1.54 (m, 4H)。

上記化合物を酢酸エチルに溶解し、4N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た (収率 83%)。 融点 142-152°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 11.66 (bs, 1H), 10.09 (bs, 1H), 8.25 (bs, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.81 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.48 (m, 2H), 5.08 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.76 (m, 2H)。

実施例 30 : (R, S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[[N-[4-(6-クロロ-2-メチルイミノベンゾチアゾリン-3-イル)ブチル]-N-メチル]アミノ]エタノール・2 塩酸塩 (表 1 の化合物 14)

実施例 29 で得られた化合物のフリー体 385 mg を用いて、実施例 1(i)に記載の方法により反応を行い、シリカゲルクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 50:1) により精製して表記化合物のフリー体 163 mg (収率 42%) を油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 7.33 (m, 3H), 7.26 (dd, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.77 (d, 1H), 4.66 (m, 1H), 3.93 (t, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.41 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.84-1.55 (m, 4H).

上記化合物を酢酸エチルに溶解し、4N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た (収率 42%)。融点 149-155°C

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 11.67 (bs, 1H), 9.80 (m, 1H), 8.24 (bs, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 6.30 (bs, 1H), 5.15 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.98-1.70 (m, 4H).

実施例 31 : 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-ブロモ-2-オキシベンゾチアゾリン・塩酸塩 (表 2 の化合物 175)

a) tert-ブチル 4-(6-ブロモ-2-オキシベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

6-ブロモ-2-オキシベンゾチアゾリン (1.50 g, 6.52 mmol) をジメチルイミダゾリジノン 16 mL 中に溶解し、ジメチルイミダゾリジノン 3 mL 中に懸濁した NaH (オイル中 60% 含有物, 287 mg, 7.17 mmol) に滴下した。反応混合物を窒素雰囲気下に室温で 1 時間攪拌し、その後、実施例 1(c) で得られたメタンスルホネート (1.91 g, 6.51 mmol) 及びヨウ化ナトリウム (977 mg, 6.52 mmol) を添加し、反応液を 80°C で 2.5 時間加熱攪拌した。室温に冷却後、反応液を水に注ぎ、

析出した固体を濾過し、水で洗浄して表記化合物 2.4 g (収率 86%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.57 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.01 (m, 1H), 1.63 (d, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.28 (dq, 2H).

b) 4-(6-ブロモ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン

実施例 31(a) で得られた化合物 (2.75 g, 6.43 mmol) をジクロロメタン 26 mL に溶解し、4N 塩酸/酢酸エチル溶液 (8.0 mL, 32.2 mmol) を添加し、室温で 2.5 時間攪拌した。析出した固体を濾過し酢酸エチルで洗浄して表記化合物の塩酸塩を得た。この塩酸塩を 0.5N の水酸化ナトリウム水溶液で処理した後にジクロロメタンにより抽出し、硫酸ナトリウムにより乾燥後に溶媒を留去して表記化合物 1.89 g (収率 90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.55 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 3.80 (d, 2H), 3.08 (dt, 2H), 2.54 (dt, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.64 (d, 2H), 1.27 (dq, 2H).

c) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-ブロモ-2-オキソベンゾチアゾリン

実施例 31(b) で得られた化合物 14.19 g (43.4 mmol) と 2-クロロ-4'-フルオロアセトフェノン (7.49 g, 43.4 mmol) 及びトリエチルアミン (5.27 g, 52.1 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (100 mL) を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、水で 4 回、飽和塩化ナトリウム水溶液により 1 回洗浄し、硫酸ナトリウムにより乾燥した。溶媒を留去して表記化合物 19.23 g (収率 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.06 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 3.81 (d, 2H), 3.71 (s, 2H), 2.95 (d, 2H), 2.09 (dt, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.65 (d, 2H), 1.50 (dq, 2H).

d) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-ブロモ-2-オキソベンゾチアゾリン・塩酸塩

実施例 31(c) で得られた化合物をエタノールに溶解し、4N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た (収率 75%)。融点 233-240°C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 9.92 (m, 1H), 8.14–7.99 (m, 3H), 7.59–7.33 (m, 4H), 5.10–4.99 (m, 2H), 3.96–3.80 (m, 2H), 3.54–2.98 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 1.87–1.68 (m, 4H).

実施例 32 : (R, S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-ブロモ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・塩酸塩 (表 2 の化合物 176)

a) (R, S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-ブロモ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール

実施例 31(c) で得られた化合物 (1.00 g, 2.16 mmol) をエタノール 14 mL とジクロロメタン 3 mL の混合溶媒に溶解して、水素化ホウ素ナトリウム (82 mg, 2.16 mmol) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。反応液をジクロロメタンにより希釈して、水、飽和塩化ナトリウム溶液により洗浄後、硫酸ナトリウムにより乾燥し、溶媒を留去して表記化合物 0.97 g (収率 97%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.57 (d, 1H), 7.43 (dd, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.02 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 4.67 (dd, 1H), 3.84 (d, 2H), 3.15 (d, 1H), 2.82 (d, 1H), 2.48–2.34 (m, 2H), 2.27 (dt, 1H), 1.99 (dt, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.48 (dq, 2H).

b) (R, S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-ブロモ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・塩酸塩

実施例 32(a) で得られた化合物をエタノールに溶解し、4N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た (収率 80%)。融点 135–138°C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 9.85 (m, 1H), 7.99 (d, 3H), 7.59–7.40 (m, 4H), 7.22 (t, 2H), 6.28 (d, 1H), 5.14 (m, 1H), 3.40–3.88 (m, 2H), 3.67–2.91 (m, 6H), 2.04 (m, 1H), 1.88–1.62 (m, 4H).

実施例 33 : 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン・塩酸塩 (表 2 の化合物 185)
2-アミノ-5-クロロチオフェノール

2-アミノ-6-クロロベンゾチアゾール (3.00 g, 16.25 mmol) を 50% NaOH 水溶液 30 mL 中に溶解し、反応液を窒素気流下、100℃で 6 時間加熱攪拌した。室温に冷却後、反応液を氷を入れた酢酸 50mL 中に注ぎ、析出した固体を濾過し、水で洗浄して表記化合物 2.43 g (収率 94%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.15-7.11(m, 2H), 6.67-6.63(m, 1H), 4.32(br s, 2H)

6-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン

実施例 33(a) で得られた化合物 2.43 mg (15.0 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (60 mL) に 1,1'-カルボニルビス-1H-イミダゾールを加え、室温で 3.5 時間攪拌した。析出した固体を濾別し、得られた母液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、酢酸エチル/ヘキサン(1/4)の流分より混合物を得、析出した固体を濾取して表記化合物 475 mg (収率 28%) を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 12.04(br s, 1H), 7.76(d, 1H), 7.33(dd, 1H), 7.12(d, 1H).

tert-ブチル 4-(6-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 33(b) で得られた化合物を用いて、実施例 31(a) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 38%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.43(d, 1H), 7.30-7.26(m, 1H), 6.95(d, 1H), 4.12(br d, 2H), 3.81(br d, 2H), 2.65(br t, 2H), 2.05-1.97(m, 1H), 1.66-1.61(br d, 2H), 1.45(s, 9H), 1.35-1.13(m, 2H).

d) 4-(6-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン

実施例 33(c) で得られた化合物を用いて、実施例 31(b) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 95%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.42(d, 1H), 7.30-7.27(m, 1H), 6.96(d, 1H), 3.80(d, 2H), 3.09(br d, 2H), 2.54(td, 2H), 2.00-1.93(m, 1H), 1.64(br d, 2H), 1.28(ddd, 2H).

e) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン

実施例 33(d) で得られた化合物を用いて、実施例 31(c) に記載の方法により反応

を行い、表記化合物を得た (収率 93%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.08 (m, 2H), 7.42 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.15–7.09 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 3.82 (d, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.98 (br d, 2H), 2.16–2.08 (m, 2H), 1.99–1.81 (m, 1H), 1.66 (br d, 2H), 1.59–1.51 (m, 2H).

f) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン・塩酸塩

実施例 33(e) で得られた化合物を用いて、実施例 31(d) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 66%)。融点 216–229°C。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 9.85 (br s, 1H), 8.18–8.02 (m, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.47–7.41 (m, 4H), 5.17–4.96 (m, 2H), 3.97–3.88 (m, 2H), 3.56–3.48 (m, 2H), 2.97 (br s, 2H), 2.07 (br s, 1H), 1.86 (m, 2H).

実施例 34 : 1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・塩酸塩

a) tert-ブチル 4-(2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

2-オキソベンゾチアゾリンを用いて、実施例 31(a) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 : 定量的)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.43 (d, 1H), 3.32 (t, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 4.15–4.08 (m, 2H), 3.84–3.82 (m, 2H), 2.64 (br t, 2H), 2.04–1.99 (m, 1H), 1.67–1.62 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.36–1.23 (m, 2H).

b) 4-(2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン

実施例 34(a) で得られた化合物を用いて、実施例 31(b) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 76%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.42 (dd, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.03 (d, 1H), 3.82 (d, 2H), 3.10 (br d, 2H), 2.55 (td, 2H), 2.06–1.96 (m, 1H), 1.67 (br d, 2H), 1.32 (ddd, 2H).

c) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]

ル]2-オキシベンゾチアゾリン

実施例 34(b) で得られた化合物を用いて、実施例 31(c) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 98%)。

¹H-NMR(CDCl₃) : 8.06(dd, 2H), 7.43(d, 1H), 7.31(t, 1H), 7.18-7.02(m, 4H), 4.12(d, 2H), 3.72(s, 2H), 2.96(d, 2H), 2.16-2.04(m, 2H), 1.95-1.89(m, 1H), 1.71-1.66(m, 2H), 1.60-1.52(m, 2H).

d) 1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(2-オキシベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール

実施例 34(c) で得られた化合物を用いて、実施例 32(a) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 71%)。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.44(d, 1H), 7.43-7.30(m, 3H), 7.20(t, 1H), 7.06-6.99(m, 3H), 4.75(dd, 1H), 3.86(d, 2H), 3.15(br d, 1H), 2.82(br d, 1H), 2.49-2.38(m, 3H), 2.07-1.94(m, 3H), 1.72-1.68(m, 2H), 1.56-1.37(m, 2H).

1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(2-オキシベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・塩酸塩

実施例 34(d) で得られた化合物を用いて、実施例 32(b) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 91%)。融点 222-235°C。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 9.71(br s, 1H), 7.69(d, 1H), 7.54-7.37(m, 4H), 7.29-7.20(m, 3H), 6.28(d, 1H), 5.12(br s, 1H), 4.01-3.89(m, 2H), 3.68-3.55(m, 2H), 3.27-3.12(m, 2H), 2.96-2.88(m, 2H), 2.07-1.61(m, 3H).

実施例 35 : 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-ニトロ-2-オキシベンゾチアゾリン・塩酸塩

tert-ブチル 4-(6-ニトロ-2-オキシベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

6-ニトロ-2-オキシベンゾチアゾリンを用いて、実施例 31(a) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.39 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 7.14 (d, 1H), 4.13 (br s, 2H), 3.90 (br d, 2H), 2.66 (br t, 2H), 2.06–2.00 (m, 1H), 1.66–1.62 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.39 (ddd, 2H).

b) 4-(6-ニトロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン

実施例 35(a) で得られた化合物を用いて、実施例 31(b) に記載の方法により反応を行い、表記化合物の塩酸塩を得た (収率 92%)。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 8.91 (br s, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.64 (br s, 1H), 8.26 (dd, 1H), 7.64 (d, 1H), 3.95 (d, 2H), 3.22 (br d, 2H), 2.76 (br dd, 2H), 2.10–2.04 (m, 1H), 1.74 (br d, 2H), 1.44 (br dd, 2H).

この塩酸塩を実施例 31(b) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 98 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.37 (d, 1H), 8.25 (dd, 1H), 7.13 (d, 1H), 3.88 (d, 2H), 3.09 (dt, 2H), 2.53 (td, 2H), 2.01–1.96 (m, 1H), 1.65 (br s, 2H), 1.37–1.21 (m, 2H).

c) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-ニトロ-2-オキソベンゾチアゾリン

実施例 35(b) で得られた化合物を用いて、実施例 31(c) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 97 %)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 8.37 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.07–8.02 (m, 2H), 7.16–7.09 (m, 3H), 3.91 (d, 2H), 3.73 (s, 2H), 2.98 (br d, 2H), 2.18–2.10 (m, 2H), 1.93–1.88 (m, 1H), 1.68–1.52 (m, 4H).

d) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-ニトロ-2-オキソベンゾチアゾリン・塩酸塩

実施例 35(c) で得られた化合物を用いて、実施例 31(d) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 82%)。融点 213–226°C。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 10.09 (br s, 1H), 8.77 (d, 1H), 8.28 (br d, 1H), 8.18–8.05 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.46 (br t, 2H), 5.15–5.01 (m, 2H), 4.07–3.99 (m, 2H), 3.52–3.02 (m, 6H), 2.13 (br s, 1H), 1.99–1.73 (m, 2H).

実施例 36 : 1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-ニトロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・塩酸塩

a) 1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-ニトロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール

実施例 35(c) で得られた化合物を用いて、実施例 32(a) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 68%)。

¹H-NMR(CDCl₃) : 8.39(d, 1H), 8.26(dd, 1H), 7.35-7.30(m, 2H), 7.15(d, 1H), 7.05-6.99(m, 2H), 4.68(dd, 1H), 3.93(d, 2H), 3.17(br d, 1H), 2.84(br d, 1H), 2.49-2.23(m, 4H), 2.07-1.41(m, 5H).

b) 1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(6-ニトロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・塩酸塩

実施例 36(a) で得られた化合物を用いて、実施例 32(b) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 80%)。融点 243-252°C。

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 9.68(br s, 1H), 8.75(d, 1H), 8.27(d, 1H), 7.47-7.43(m, 2H), 7.24-7.12(m, 3H), 5.13(br s, 1H), 4.00-3.98(m, 2H), 3.64-2.67(m, 6H), 2.12-1.93(m, 1H), 1.16-1.04(m, 5H).

実施例 37 : 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-フルオロ-2-オキソベンゾチアゾリン・塩酸塩 (表 2 の化合物 195)

tert-ブチル 4-(6-フルオロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

6-フルオロ-2-オキソベンゾチアゾリンを用いて、実施例 31(a) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 75%)。

¹H-NMR(CDCl₃) : 7.19(dd, 1H), 7.03(m, 1H), 6.96(dd, 1H), 4.12(m, 2H), 3.82(d, 2H), 2.65(t, 2H), 2.02(m, 1H), 1.64(d, 2H), 1.45(s, 9H), 1.29(dq, 2H).
4-(6-フルオロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン

実施例 37(a) で得られた化合物を用いて、実施例 31(b) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 72%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.19(dd, 1H), 7.03(m, 1H), 6.97(dd, 1H), 3.81(d, 2H), 3.09(dt, 2H), 2.55(dt, 2H), 1.98(m, 1H), 1.65(d, 2H), 1.28(dq, 2H).

3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-フルオロ-2-オキシベンゾチアゾリン

実施例 37(b) で得られた化合物を用いて、実施例 31(c) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率: 定量的)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.06(m, 2H), 7.18(dd, 1H), 7.12(t, 2H), 7.04(m, 1H), 6.97(dd, 1H), 3.83(d, 2H), 3.73(s, 2H), 3.83(d, 2H), 2.12(dt, 2H), 1.88(m, 1H), 1.67(d, 2H), 1.52(dq, 2H).

d) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-フルオロ-2-オキシベンゾチアゾリン・塩酸塩

実施例 37(c) で得られた化合物を用いて、実施例 31(d) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 63%)。融点 205-215°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 8.20(m, 1H), 8.20-8.05(m, 2H), 7.71(dd, 1H), 7.52-7.44(m, 3H), 7.28(dt, 1H), 5.16-5.03(m, 2H), 4.02-3.90(m, 2H), 3.56-3.02(m, 4H), 2.11(m, 1H), 1.91-1.67(m, 4H).

実施例 38: 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-メチル-2-オキシベンゾチアゾリン・塩酸塩

a) 6-メチル-2-オキシベンゾチアゾリン

2-アミノ-6-メチルベンゾチアゾールを用いて、実施例 33(a) (b) に記載の方法により反応を行い、ジエチルエーテル中で結晶化し、表記化合物を白色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 11.76(bs, 1H), 7.37(s, 1H), 7.08(d, 1H), 6.99(d, 1H), 2.30(s, 3H).

b) tert-ブチル 4-(6-メチル-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 38(a) で得られた化合物 (450 mg, 2.72 mmol) を用いて、実施例 31(a) に記載の方法により反応を行い表記化合物を黄色油状物として得た。得られた表記化合物は精製することなく次の反応に用いた。

c) 4-(6-メチル-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン

実施例 38(b) で得られた化合物を用いて、実施例 31(b) に記載の方法により反応を行い、表記化合物 550 mg を油状物として得た (収率 77%、2 段階)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.24 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 3.80 (d, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.80 (m, 1H), 1.65 (m, 2H), 1.28 (m, 2H).

d) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-メチル-2-オキソベンゾチアゾリン・塩酸塩

実施例 38(c) で得られた化合物を用いて実施例 31(c) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 50:1) により精製して表記化合物のフリー体を油状物質として得た (収率 61%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.09-8.04 (m, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.14-7.09 (m, 3H), 6.92 (d, 1H), 3.81 (d, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.98-2.94 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.14-2.06 (dt, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.69 (2H, d), 1.55-1.45 (m, 2H).

上記フリー体を酢酸エチルに溶解し、4N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た (収率 57%)。融点 212-217°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6)$: 9.87 (bs, 1H), 8.20-8.02 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 3H), 7.30 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 5.12-4.94 (m, 2H), 3.90-3.84 (m, 2H), 3.48-2.95 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.06 (m, 1H), 1.80-1.72 (m, 4H).

実施例 39: 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン・塩酸塩 (表 2 の化合物 213)

tert-ブチル 4-(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン
-1-カルボキシレート

5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリンを用いて、実施例 31(a)に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 68%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.35(d, 1H), 7.15(dd, 1H), 7.02(d, 1H), 4.13(m, 2H), 3.80(d, 2H), 2.67(t, 2H), 2.02(m, 1H), 1.64(d, 2H), 1.45(s, 9H), 1.29(dq, 2H).

4-(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン

実施例 39(a)で得られた化合物を用いて、実施例 31(b)に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 99%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.35(d, 1H), 7.15(dd, 1H), 7.03(d, 1H), 3.80(d, 2H), 3.16(m, 2H), 2.60(dt, 2H), 1.20(m, 1H), 1.69(d, 2H), 1.37(dq, 2H).

3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン

実施例 39(b)で得られた化合物を用いて、実施例 31(c)に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 93%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 8.07(m, 2H), 7.34(d, 1H), 7.16-7.09(m, 3H), 7.03(d, 1H), 3.80(d, 2H), 3.72(s, 2H), 2.97(d, 2H), 2.13(dt, 2H), 1.89(m, 1H), 1.67(d, 2H), 1.52(dq, 2H).

d) 3-[[1-[2-(4-フルオロフェニル)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン・塩酸塩

実施例 39(c)で得られた化合物を用いて、実施例 31(d)に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 : 定量的)。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 9.95(m, 1H), 8.07(m, 2H), 7.33(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.47(t, 2H), 7.29(dd, 1H), 4.99(m, 2H), 3.93(d, 2H), 3.54-3.02(m, 4H), 2.12(m, 1H), 1.91-1.68(m, 4H).

実施例 40 : (R, S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(5-クロロ-2-オキソベンゾチ

アゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・塩酸塩 (表2の化合物 214)

a) (R,S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール

実施例 39(b) で得られた化合物を用いて、実施例 32(a) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 94%)。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 7.37-7.31(m, 3H), 7.16(dd, 1H), 7.05-6.99(m, 3H), 7.02(m, 2H), 4.68(dd, 1H), 3.83(d, 2H), 3.16(d, 1H), 2.83(d, 1H), 2.49-2.35(m, 2H), 2.29(dt, 1H), 2.02(dt, 1H), 1.92(m, 1H), 1.69(m, 2H), 1.48(dq, 2H).

b) (R,S)-1-(4-フルオロフェニル)-2-[4-(5-クロロ-2-オキソベンゾチアゾリン-3-イルメチル)ピペリジン-1-イル]エタノール・塩酸塩

実施例 40(a) で得られた化合物を用いて、実施例 32(b) に記載の方法により反応を行い、表記化合物を得た (収率 68%)。融点 220°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 9.79(m, 1H), 7.73(d, 1H), 7.64(d, 1H), 7.51-7.42(m, 2H), 7.30-7.19(m, 3H), 6.28(d, 1H), 5.14(m, 1H), 4.00-3.89(m, 2H), 3.68-2.90(m, 6H), 2.07(m, 1), 1.91-1.61(m, 4H).

実施例 41 : 3-[[1-(2-フェニル-2-オキソエチル)-4-ピペリジニル]メチル]-6-ブロモ-2-オキソベンゾチアゾリン・塩酸塩 (表2の化合物 181)

実施例 31(b) で得られた化合物と 2-ブロモアセトフェノンを用いて実施例 31(c) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶離液: 塩化メチレン/メタノール 30:1) により精製して表記化合物のフリー体を油状物質として得た。

上記フリー体を酢酸エチル-エタノール(3:1)に溶解し、4N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た (収率 48%, 2段階)。融点 217-223°C

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6)$: 9.84(bs, 1H), 8.09-7.95(m, 3H), 7.76(t, 1H), 7.65-7.56(m, 3H),

7.43(d, 1H), 5.13-4.98(m, 2H), 3.99-3.91(m, 2H), 3.52(d, 2H), 3.06-2.91(m, 2H), 2.08(m, 1H), 1.91-1.58(m, 4H).

実施例 42 : 3-[[1-[2-(4-クロロフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-ブロモ-2-オキシベンゾチアゾリン・塩酸塩 (表 2 の化合物 177)

実施例 31(b) で得られた化合物と 2-ブロモ-4'-クロロアセトフェノンを用いて実施例 31(c) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 30:1) により精製して表記化合物のフリー体を油状物質として得た。

上記フリー体を酢酸エチル-エタノール(3:1)に溶解し、4N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た (収率 48%, 2段階)。融点 210-218°C

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 9.90(bs, 1H), 8.09-7.95(m, 3H), 7.71(d, 2H), 7.58(dd, 1H), 7.42(d, 1H), 5.12-4.94(m, 2H), 4.01-3.88(m, 2H), 3.54-3.48(m, 2H), 3.15-2.94(m, 2H), 2.08(m, 1H), 1.91-1.68(m, 4H).

実施例 43 : 3-[[1-[2-(4-メトキシフェニル)-2-オキシエチル]-4-ピペリジニル]メチル]-6-ブロモ-2-オキシベンゾチアゾリン・塩酸塩 (表 2 の化合物 179)

実施例 31(b) で得られた化合物と 2-ブロモ-4'-メトシアセトフェノンを用いて実施例 31(c) に記載の方法により反応を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: 塩化メチレン/メタノール 30:1) により精製して表記化合物のフリー体を油状物質として得た。

上記フリー体を酢酸エチル-エタノール(3:1)に溶解し、4N 塩酸/酢酸エチル溶液を加えて表記化合物を白色固体として得た (収率 78%, 2段階)。融点 165-170°C

¹H-NMR(DMSO-d₆) : 9.84(bs, 1H), 8.97-7.93(m, 3H), 7.60(dd, 1H), 7.43(d, 1H), 7.13(d, 2H), 5.07-4.93(m, 2H), 3.99-3.89(m, 2H), 3.88(s, 3H), 3.54-3.48(m, 2H),

3.08-2.94 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 1.91-1.68 (m, 4H).

試験例：シグマ結合部位結合阻害実験

シグマ 2 選択的な受容体結合阻害実験は、放射性リガンドとして [^3H]ージーオー
トリルグアニジン (DTG, 最終濃度 1nM, 37Ci/mmol, New England Nuclear, Dupont
de Nemours) を用いて行った。雄性ラット (Sprague-Dawley 系) の肝臓から粗
P 2 膜画分を文献記載の方法で調製した (X. He, et al., J. Med. Chem., 36,
pp. 566-571, 1993)。500 nM のペンタゾシン並びに種々の濃度の対照化合物 (ハ
ロペドール (10^{-10} ないし 10^{-6} M) 若しくは被検リガンド (10^{-10} ないし 10^{-5} M)
及び放射性リガンドの存在下で、P 2 画分 (0.4 ml) を 25°C の 50mM Tris-HCl (pH7.4,
最終容量 0.5 ml) 中で 2 時間インキュベートした。使用前に 0.5% のポリエチレ
ンイミンに 1 時間浸漬したワットマン製 GF/B 濾紙を用い、ブランデル・セルハ
ーベスターで反応液を急速濾過して反応を停止させた。濾紙を氷冷したインキュ
ベーション緩衝液で 4 回洗浄した。非特異的な結果はハロペリドール 1 μM を用
いて評価し、シンチレーション分析及び曲線分析を前記のように行った。なお、
[^3H]-DTG の K_d 値は 6.9nM であった。

表 3

被検化合物	シグマ 2 K_i (nM)
ハロペリドール	29
実施例 1	8.7
実施例 2	7.0
実施例 3	35
実施例 4	4.0
実施例 5	7.2
実施例 6	25
実施例 9	9.3
実施例 11	36
実施例 15	28
実施例 18	23
実施例 19	21
実施例 21	17

実施例 22	9.4
実施例 23	7.3
実施例 27	17
実施例 28	19
実施例 30	25
実施例 31	6.3
実施例 32	4.0
実施例 33	4.5
実施例 35	13
実施例 36	31
実施例 39	3.1
実施例 40	4.7

処方例

本発明の医薬組成物は、当業界で慣用の方法及び製剤用添加物を用いて製造することができる。本発明の薬剤の典型的な処方例を下記に示すが、本発明の医薬組成物はこれらに限定されることはない。

1) 錠剤

実施例 2 の化合物	5 ~ 50 mg
リン酸カルシウム	20 mg
ラクトース	30 mg
タルク	10 mg
ステアリン酸マグネシウム	5 mg
バレイショデンプン	ad 200 mg

2) 懸濁剤

実施例 2 の化合物 1 ~ 5 mg、カルボキシメチルセルロース・ナトリウム 50mg、安息香酸ナトリウム 1 mg、及びソルビトール 500 mg に水を加え、全量で 1 ml の経口投与用の水性懸濁剤を製造する。

3) 注射剤

10 容量%のプロピレングリコール及び注射用蒸留水の混合物に有効成分量として 1.5 重量%の実施例 2 の化合物を攪拌・混合し、得られた溶液をメンブレン

フィルターで濾過滅菌して注射用組成物を製造する。

4) 軟膏

実施例 2 の化合物	5 ~ 1,000 mg
ステアリルアルコール	3 g
ラノリン	5 g
白色ワセリン	15 g
水	ad 100 g

産業上の利用可能性

本発明の化合物はシグマ結合部位に対して高い親和性を有している。従って本発明の化合物はシグマリガンドとして、シグマリガンドが関与する各種の疾患や症状の治療及び／又は予防に有用である。

請求の範囲

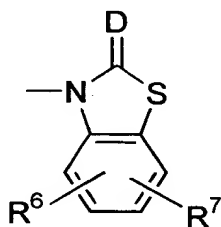
1. 下記式： $X-Q-C(R^1)(R^2)-Z$

[式中、 R^1 及び R^2 はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、又はアルケニル基を示し；

Z は下記のいずれかの基：



[式中、 R^3 はアルキル基、シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、又はアルケニル基を示し； p は 3～8 の整数を示し； R^4 及び R^5 はそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基を示すか、又は R^4 及び R^5 は介在する他の原子と共に 5～7 員の複素環を示し； B は下記の式：



(式中、 R^6 及び R^7 はそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、ハロゲン化アルキル基、水酸基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、置換若しくは無置換のアミノ基、アルキルチオ基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換のスルファモイル基、置換若しくは無置換のカルバモイル基、アシル基、シアノ基、及びアルキニル基からなる群より選ばれる置換基を示し； D は硫黄原子、酸素原子、又は NR^8 で表される基 (式

中、 R^8 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アルケニル基、ハロゲン化アルキル基、ヒドロキシアルキル基、アルコキシアルキル基、アルコキシカルボニル基、フェニル基、アルキルスルフィニル基、アルキルスルホニル基、置換若しくは無置換のスルファモイル基、アルキルスルホニルアミノ基、アルキルカルボニルアミノ基、置換若しくは無置換のカルバモイル基、アシル基、シアノ基、及びアルキニル基からなる群より選ばれる置換基を示す)を示す)で表される基を示す]を示し;

Xがアルキル基で置換されていてもよい単環若しくは多環のシクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アリール基、又はヘテロアリール基を示す場合には、Qは $-CO-$ 、 $-C(=NOH)-$ 、又は $-C(Y)(A)-$ で表される基(式中、Yは水素原子、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、単環若しくは多環のシクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アリール基、アリール置換アルキル基、ヘテロアリール基、又はヘテロアリール置換アルキル基を示し、Aは $-OR^9$ で示される基(R^9 は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキル置換アルキル基、アルケニル基、アリール基、アリール置換アルキル基、ヒドロキシアルキル基、又はアシル基を示す)を示す)を示し、Xが1又は2個のヘテロ原子を含む8ないし10員の2環性ヘテロアリール基を示す場合には、Qは単結合を示す]

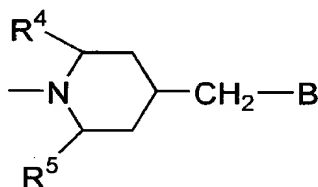
で表わされる化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

2. R^1 及び R^2 が共に水素原子であり、 R^3 がアルキル基であり、pが4であり、 R^4 及び R^5 がそれぞれ独立に水素原子又はアルキル基であり、 R^6 及び R^7 がそれぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基であり、 R^8 が水素原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、及びアシル基からなる群より選ばれる置換基であり、Xがアルキル基で置換されていてもよい単環若しくは多環のシクロアルキル基、又は置換若しくは無置換のフェニル基(該置換基はハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、シアノ基、及び

置換若しくは無置換のアミノスルホニルオキシ基からなる群から選ばれる 1 個又は 2 個以上の置換基である) である場合には、Q は $-CO-$ 、 $-C(=NOH)-$ 、又は $-C(Y)(A)-$ で表される基 (式中、Y は水素原子であり、A は $-OR^9$ で示される基 (R^9 は水素原子、アルキル基、又はアシル基である)) であり、X が 1 又は 2 個のヘテロ原子を含む 8 ないし 10 員の 2 環性ヘテロアリール基である場合には、Q は単結合である請求の範囲第 1 項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

3. R^3 がアルキル基であり、 R^4 及び R^5 が共に水素原子であり、 R^6 が水素原子であり、 R^7 が水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基からなる群より選ばれる置換基であり、X はアルキル基で置換されていてもよい単環若しくは多環のシクロアルキル基、置換若しくは無置換のフェニル基 (該置換基はハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基、ハロゲン化アルコキシ基、シアノ基、及び置換若しくは無置換のアミノスルホニルオキシ基からなる群から選ばれる 1 個又は 2 個以上の置換基である) であり、かつ Q が $-CO-$ 、 $-C(=NOH)-$ 、又は $-C(Y)(A)-$ で表される基 (式中、Y は水素原子であり、A は $-OR^9$ で示される基 (R^9 は水素原子、アルキル基、又はアシル基である)) である) である請求の範囲第 2 項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

4. Z が下記の式:



で表される基である請求の範囲第 3 項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

5. X が置換又は無置換のフェニル基である請求の範囲第 4 項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

6. R^6 が水素原子であり、 R^7 がハロゲン原子であり、 D が NR^8 で表される基（式中、 R^8 は水素原子又はアルキル基である）である請求の範囲第2項ないし第5項のいずれか1項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

7. R^6 が水素原子であり、 R^7 がハロゲン原子であり、 D が酸素原子である請求の範囲第2項ないし第5項のいずれか1項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

8. Q が $-CO-$ 又は $-CH(OH)-$ である請求の範囲第2項ないし第7項のいずれか1項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

9. X が p -フルオロフェニル基であり、 R^7 が塩素原子であり、 D が NH であり、 Q が $-CO-$ 又は $-CH(OH)-$ である請求の範囲第4項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

10. X が p -フルオロフェニル基であり、 R^7 が塩素原子であり、 D が NCH_3 であり、 Q が $-CO-$ 又は $-CH(OH)-$ である請求の範囲第4項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

11. X が p -フルオロフェニル基であり、 R^7 がフッ素原子であり、 D が NH であり、 Q が $-CO-$ 又は $-CH(OH)-$ である請求の範囲第4項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

12. X が p -フルオロフェニル基であり、 R^7 がトリフルオロメチル基であり、 D が NH であり、 Q が $-CO-$ 又は $-CH(OH)-$ である請求の範囲第4項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

13. X が p -フルオロフェニル基であり、 R^7 が臭素原子であり、 D が酸素原子であり、 Q が $-CO-$ 又は $-CH(OH)-$ である請求の範囲第4項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

14. X が p -フルオロフェニル基であり、 R^7 が塩素原子であり、 D が酸素原子であり、 Q が $-CO-$ 又は $-CH(OH)-$ である請求の範囲第4項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

15. X が p-フルオロフェニル基であり、R⁷ がフッ素原子であり、D が酸素原子であり、Q が-CO-又は-CH(OH)-である請求の範囲第4項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

16. X が無置換のフェニル基であり、R⁷ が臭素原子であり、D が酸素原子であり、Q が-CO-又は-CH(OH)-である請求の範囲第4項に記載の化合物若しくはその塩、又はそれらの水和物若しくは溶媒和物。

17. 請求の範囲第1項ないし第16項のいずれか1項に記載の化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬。

18. シグマリガンドの神経調節作用により惹起ないし促進される疾患の治療及び／又は予防に用いる請求の範囲第17項に記載の医薬。

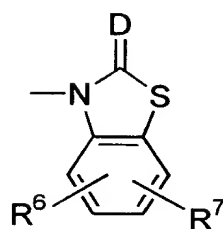
19. 請求の範囲第1項ないし第16項のいずれか1項に記載の化合物及びその塩、並びにそれらの水和物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質からなるシグマリガンド。

要 約 書

下記式： $X-Q-C(R^1)(R^2)-Z$ [R^1 及び R^2 は水素原子、アルキル基など； Z は下記のいずれかの基：



〔式中、 R^3 はアルキル基など； p は 3 ～ 8 の整数； R^4 及び R^5 は水素原子又はアルキル基など； B は下記の式：



(R^6 及び R^7 は水素原子、ハロゲン原子など； D は硫黄原子、酸素原子など) で表される基] を示す] で表わされる (R, S)-1-(1-アダマンチル)-2-[4-(6-クロロ-2-イミノベンゾチアゾリン-3-イルメチル) ピペリジン-1-イル] エタノールなどの化合物若しくはその塩。